



Implication du Cortex préfrontal et des Ganglions de la Base dans les processus de prise de décision et d'apprentissage : étude comportementale et pharmacologique chez le primate non humain

Camille Piron

► To cite this version:

Camille Piron. Implication du Cortex préfrontal et des Ganglions de la Base dans les processus de prise de décision et d'apprentissage : étude comportementale et pharmacologique chez le primate non humain. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Bordeaux, 2014. Français. NNT : 2014BORD0372 . tel-01165083

HAL Id: tel-01165083

<https://theses.hal.science/tel-01165083>

Submitted on 18 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE SVS
SPÉCIALITÉ Neurosciences

Par Camille Piron

**Implication du Cortex préfrontal et des Ganglions de la
Base dans les processus de prise de décision et
d'apprentissage :**
**Étude comportementale et pharmacologique chez le
primate non humain.**

Sous la direction de : Thomas Boraud

Soutenue le 12 Décembre 2014

Membres du jury
M. Guehl Dominique
M. Procyk Emmanuel
M. Leblois Arthur
Mme Retailleau Aude

Professeur Université Bordeaux
Directeur de Recherche CNRS
Chargé de Recherche CNRS
Junior Researcher Haïfa

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur

Titre : Implication du Cortex préfrontal et des Ganglions de la Base dans les processus de prise de décision et d'apprentissage :

Étude comportementale et pharmacologique chez le primate non humain.

Résumé :

De nombreuses études s'intéressent aux comportements décisionnels et d'apprentissage ainsi qu'aux structures qui les sous-tendent. Il a été montré que le Cortex Préfrontal (CPF) ainsi qu'un réseau de structures sous-corticales, les Ganglions de la Base (GB), étaient impliqués dans ces processus. Néanmoins, le rôle respectif de chacun n'est pas défini. Deux hypothèses sont émises. La première stipule que les deux structures fonctionnent indépendamment. Les GB seraient impliqués dans les comportements habituels tandis que le CPF se chargerait des comportements planifiés. La seconde hypothèse considère que les deux structures collaborent : les GB contrôlèrent un processus d'apprentissage à cinétique lente dans le CPF et se désengageraient progressivement au fur et à mesure de l'apprentissage. Ceci reviendrait d'une certaine façon à inverser les rôles : les GB seraient nécessaires aux processus de décision tant que le CPF n'aurait pas fini son apprentissage. Celui-ci fonctionnerait ensuite sur un mode automatique. Le principal obstacle à l'étude respectif du rôle des GB et du CPF dans ces processus intervient dans les paradigmes expérimentaux qui ne dissocient pas la prise de décision *per se* des processus d'apprentissage. Notre premier objectif a donc été d'élaborer une tâche expérimentale qui permette de différencier les phases d'apprentissage des phases de prise de décision. Nous avons ensuite supprimé l'influence des GB sur le cortex, en inhibant leur structure de sortie, le Globus Pallidus interne (GPi) par des injections intracérébrales de muscimol chez le primate non-humain effectuant une tâche comportementale : le "two armed bandit task". Nous montrons que les animaux sont toujours capables de prendre des décisions après inhibition du GPi mais qu'ils sont incapables d'apprendre la valeur de nouvelles cibles.

Ces résultats confirment que, chez le primate en tous les cas, les GB et le CPF sont bien impliqués dans un processus collaboratif : l'intégrité de l'ensemble du circuit est nécessaire pour l'apprentissage alors que le cortex seul peut suffire une fois que le choix se situe dans un contexte habituel.

Mots clés : Ganglion de la Base, prise de décision, apprentissage, primates non-humains

Title : Implication of Prefrontal Cortex and Basal Ganglia in decision making and learning processes: Behavioural and pharmacological study in non-human primates

Abstract : Many studies are interested in decision making and learning processes and in brain areas which are engaged in. Among them, the implication Prefrontal Cortex (PFC) and a sub cortical structures' network, the Basal Ganglia (BG) has been shown. Nevertheless, the precise role of each structure has not yet been defined. There are two main hypotheses. The first one holds that GB and PFC function independently. BG would support habitual behaviors and PFC planned behaviors. The second hypothesis proposes that both structures are collaborating: the basal ganglia drive a low kinetic learning process in the prefrontal cortex and become less and less engaged as the task is learned. It means reversing the roles: BG would be necessary for decision making processes as soon as PFC finishes its learning. This latter would then function as an automatic mode. The main problem which avoids us to disentangle the role of each structure is the experimental paradigms used which mix up learning and decision making. Our first aim was to design an experimental task in which there

was learning phase and decision making phase *per se*. Then, we blocked basal ganglia influence on PFC by inhibiting their exit structure, the Globus Pallidus internal, with intracerebral muscimol injections in non-human primates performing a “two-armed bandit task”. Our results show that monkeys are able to do decision making after GPi inhibition but they are unable to learn new values. These results confirm that, in non-human primates, BG and PFC are well involved as co-workers in one process: integrity of all the circuit is necessary for learning whereas only cortex is sufficient once the choice is in habitual context.

Keywords : Basal Ganglia, decision-making, learning, non-human primates

Unité de recherche

Institut des Maladies Neurodégénératives, CNRS UMR 5293, Batiment 3a, 1^{er} étage, 146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex

Remerciements

L'ensemble de ces travaux a été réalisé au sein de l'Institut des Maladies Neurodégénératives (CNRS UMR 5293). Je tiens tout d'abord à remercier son directeur, **Erwan Bezard** pour son accueil chaleureux.

Je tiens à remercier tout d'abord mon directeur de thèse, **Thomas Boraud**, pour ses conseils et son soutien tout au long de mon passage dans son équipe : “VAS-Y PIRON SOIT BON”. Je tiens surtout à te remercier pour ses moments de “zenitude” dans le bureau, chaque midi, pour ta capacité à essayer mes manteaux et pour ton aptitude à compléter les niveaux 3 ! Je ne te remercie pas, en tout cas, pour ce rôle de “gestudiante” que tu m’as gentiment confié pendant cette thèse et qui aura donné lieu à de nombreux coups de gueules de ma part. Plus sérieusement je te remercie énormément pour tout ce que tu as fait pour moi, toutes les opportunités que tu m’as offertes et pour tout ce que tu m’as appris qui, même si je change de chemin, restera bien gravé.

Je tiens à remercier le Professeur **Dominique Guehl** qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je tiens également à remercier les membres du jury, les Docteurs **Emmanuel Procyk**, **Arthur Leblois** et **Aude Retailleau** pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu accorder à mon travail.

Mes remerciements tout particuliers s'adressent au **Pr Philippe De Deurwaerdère**. Vous avez dans un premier temps été mon enseignant pendant deux ans. Des cours mémorables pour moi, ponctués de nombreuses interrogations, de fous rires et de power point marquant (je me souviendrai toujours de ce bébé qui se déhanche...). Puis vous m'avez accueilli dans votre équipe et vous m'avez initié à la recherche, notamment en me faisant découvrir les joies incommensurables de l'HPLC... Un énorme merci pour tout ça !!

Je tiens également à remercier tous les gens de la rotule : **Martin Guthrie**, **André Garenne**, **Jérémy** et **Radwa** alias les geek de l'équipe, **Mélanie**, **Emilie F**, **Léa**, **Nico**, **Estelle**, **Hamid** et **Julien**.

Je remercie tout particulièrement **Steeve Laquittaine** qui a pris le temps, alors qu'il avait bien autre chose à faire, de tout m'expliquer avant son départ, avec une pédagogie exemplaire. Merci pour tes conseils et ton soutien.

Je tiens également à remercier les membres de l'équipe qui ont contribué au déroulement de cette thèse dans une super ambiance : **Daisuke Kase** je tiens à te remercier mille fois pour toute l'aide que tu m'as apporté depuis ton arrivée, tant dans les manips que dans leur analyse. Tout cela aurait été bien moins facile, et même irréalisable sans ton implication! **Stéphanie Etienne**, autre “monkey girl” de l'équipe. Merci à toi pour ton soutien, nos coups de gueule, nos moments de détente dans ton bureau et nos aventures dans l'animalerie à essayer de rattraper les échappés ! **Brice de la Crompte**

(désolée j'avais la flemme d'écrire ton nom en entier...) grâce à toi maintenant je peux affirmer qu'on peut parler seul et être quelqu'un de normal ! Bon courage à toi pour cette dernière année, ça n'est pas la plus rigolote, surtout vers la fin, et surtout quand on a deux thèses à passer (non je ne veux pas te mettre la pression !!) mais je suis certaine que tu vas t'en sortir avec brillo, comme pour tout le reste !

Je tiens également à remercier tous les membres de l'IMN qui ont participé de près ou de loin au bon déroulement de ces années passées au laboratoire : **Michel Goillandeau** pour ta patience et ta rapidité à effectuer les interminables modifications sur mon programme de manip... **Nathalie Vignais, Catherine Griveau, Chantal Latié, Ourida, Jean-Philippe** et **Céline Véga-Roïatti** pour son dynamisme, son efficacité et son aide précieuse pour la recherche de sponsors ! Merci également aux autres doctorants du labo : **Azzedine, Marion, Lionel, Carole, Youna, Paul, Marine et Audrey**.

Je remercie également **François Gonon** qui m'a porté chance à chacun de mes oraux, en me laissant emprunter son pointeur. Je pense donc vous l'emprunter une dernière fois si possible, en espérant retrouver ses vertus.

Je tiens à remercier tout particulièrement **Aude Retailleau**, déjà parce que tu as accepté de venir examiner mon travail, qui plus est sur des singes, mais aussi et surtout pour tout le reste ! Merci de nous faire partager la moindre de tes envies et surtout les plus pressantes "j'ai envie de faire pipi", pour m'avoir enseigné le b.à.-ba de la bonne gestudiante, merci pour tes coups de gueule qui animaient le couloir, et surtout pour les moments de rigolade dans le bureau, ton départ a laissé un grand vide ! Merci pour ton soutien indéfectible depuis mon arrivée dans l'équipe !

Je remercie énormément **Hugues et Tho Haï**, pour leur présence et leur gentillesse. Merci beaucoup à **Hugues** pour toutes les réparations faites en salle de manip, pour les cours de bricolage et pour ton accent chantant qui me donne la pêche ! Promis, les soirées coca à 21h sur le parking c'est fini ! Merci à **Tho Haï** pour m'avoir appris à manipuler dès mon arrivée, pour tous ces soins lors des chirurgies ou des petits bobos, et surtout pour ton calme à toute épreuve !

Je tiens également à remercier **Till Pougnet**, pour son soutien et ce nouveau surnom que tu m'as attribué ! Plus qu'un second basque au labo, j'ai surtout trouvé un ami ! Nous sommes désormais "compagnons de galère", tous les deux repartis sur les bancs de l'école ! Tâche à nous maintenant d'assurer, mais je ne me fais aucun souci pour toi à ce sujet !

Je voudrais également remercier mes singes, **Zora, Flamby et France** car elles m'ont supporté au quotidien (même si elles n'avaient pas le choix...) et que surtout sans elles, mes résultats ne seraient pas aussi beaux !!

Et puis, comme on dit, le meilleur pour la fin ! Je tiens à remercier mes proches qui m'ont toujours soutenu dans ce parcours et plus particulièrement **Matthieu**. Merci pour ton soutien à chaque instant, pour ta patience et merci de croire en moi quoiqu'il

arrive ! Tout ça n'aurait pas été possible dans de si bonnes conditions sans toi, heureusement que tu es à mes côtés.

Pardon à celles et ceux que j'ai pu oublier..... Mais merci quand même d'avoir été là...

“Les obstacles sont ces choses que tu vois lorsque tu perds l'objectif de vue”,
Henry Ford.

Voilà une page de tournée pour moi, j'ai choisi de changer de branche, et de retourner à l'école, ça faisait longtemps... Quoiqu'il en soit, je garderai un excellent souvenir de toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à cette super aventure que fut mon passage dans le labo !

Sommaire

Résumé.....	7
Abstract.....	9
Abréviations.....	10
Production Scientifique.....	13
I. Introduction	16
I.1 Processus de prise de décision et d'apprentissage décisionnel.....	16
I.1.1 Processus de prise de décision.....	16
I.1.1.1 Définition.....	16
I.1.1.2 Prise de décision	16
I.1.1.2.1 Les théories de la décision.....	16
I.1.1.2.1.1 Psychologie de la prise de décision	17
I.1.1.2.1.2 La prise de décision en Economie	19
I.1.1.2.1.3 La prise de décision en sciences cognitives.....	24
I.1.1.2.2 Vers une approche unifiée de la décision	28
I.1.2 Les processus d'apprentissage décisionnel.....	30
I.1.2.1 Définition.....	30
I.1.2.2 L'apprentissage par renforcement en intelligence artificielle : un mécanisme pour apprendre la valeur subjective.....	30
I.1.2.2.1 Les processus de décision markoviens	31
I.1.2.2.2 La méthode de différence temporelle et les architectures acteur/critique	32
I.1.2.2 Modèle computationnel acteur/critique	35
I.1.2.3.1 Le premier modèle acteur/critique.....	35
I.1.2.3.2 Autres modèles acteur/critique	37
I.2. Les substrats neuronaux : la boucle Cortico-sous-Corticale.....	39
I.2.1 Les aires Corticales.....	39
I.2.1.1 Le Cortex	39
I.2.1.2 Cortex orbitofrontal	42
I.2.1.3 Le Cortex Préfrontal dorso latéral	44
I.2.1.4 Le cortex cingulaire	46
I.2.1.5 Le cortex pariétal	48
I.2.2 Description anatomique et fonctionnelle des aires sous corticales impliquées dans les processus d'apprentissage et de prise de décision	50
I.2.2.1 La substance noire compacte.....	51
I.2.2.2 Les Ganglions de la Base.....	52

1.2.2.2.1 <i>Le Striatum</i>	52
1.2.2.2.1.1 Les Neurones de projection striataux	53
1.2.2.2.1.2 Les Interneurones	55
1.2.2.2.1.3 Afférences striatales	57
1.2.2.2.1.4 Effets dopaminergiques	60
1.2.2.2.1.6 Interactions intra-striatales	61
1.2.2.2.2 Le Noyau Sous-Thalamique	63
1.2.2.2.3 Le Globus Pallidus externe	64
1.2.2.2.4 Le Globus Pallidus interne	65
1.2.2.2.5 La Substance Noire réticulée	69
I.3 Physiologie et Pathophysiologie de la boucle cortico-sous-corticale	69
I.3.1 Organisation fonctionnelle du réseau des ganglions de la base	69
I.3.2 Remise en cause du concept de voies directe et indirecte	71
I.3.3 Modèles d'organisation fonctionnelle	73
I.3.3.1 Les GB : substrats sous-corticaux de la valeur de l'action et de la sélection de l'action	75
I.3.4 Patophysiologie des ganglions de la base	82
I.4 Objectifs de l'étude	85
II. Matériel et Méthodes	89
II.1 Animaux	89
II.2 Conditionnement	89
II.3 Tâche comportementale	90
II.4 Implantation de guides canules dans le GPi	92
II.5 Protocole pharmacologique	92
II.6 Analyses	93
III. Résultats expérimentaux	95
III.1. Condition contrôle	95
III.2. Résultats obtenus après inactivation du GPi par injections bilatérales de muscimol	97
IV. Discussion et Perspectives	105
IV. 1 Principaux résultats de l'étude	105
IV. 2 Implication sur la modélisation du réseau cortex-ganglions de la base	107
IV. 3 Limite de notre étude	109
IV.4 Perspectives	110
V. Bibliographie	117
VI. Publications Annexes	112

Abréviations

Ach : Acétylcholine

ARNm : acides ribonucléique messenger

CC : Cortex Cingulaire

CCA : Cortex Cingulaire Antérieur

CCAd : Cortex Cingulaire Antérieur dorsal

CCAv : Cortex Cingulaire Antérieur ventral

CCP : Cortex Cingulaire Postérieur

CF : Cortex Frontal

CM-Pf : complexe centre médian – noyau parafasciculaire

COF : Cortex Orbitofrontal

CP : Cortex Pariétal

CPF : Cortex Préfrontal

CPFdl : Cortex Préfrontal dorso-latéral

CTX : Cortex

DA : dopamine

FSI : *fast spiking interneuron*, dénomination anglaise pour inter-neurone à fréquence de décharge rapide.

γ : facteur de dévaluation

g : gain du codage directionnel d'un neurone présentant une sélectivité spatiale.

GABA : acide γ -aminobutyrique

GB : Ganglions de la Base

GLU : glutamate

GPe : Globus Pallidus externe

GPi : Globus Pallidus interne

IPA : aire intra-pariétale antérieure

IPL : aire intra-pariétale latérale

IPM : aire intra-pariétale médiane

IPV : aire intra-pariétale ventrale

IRMf : Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle

MI : cortex moteur primaire

MT : aire médio-temporale

NA : noradrénaline

NEM : neurones striataux de projection ou neurones épineux de tailles moyennes

NST : noyau sous thalamique

NT : neurone à activité tonique

P : prédiction de la récompense

p : probabilité d'occurrence des renforcements

PA : potentiel d'action

π : politique comportementale (c'est-à-dire l'ensemble des actions possibles)

r : récompense

R : récompense cumulée correspondant à la somme de tous les futurs signaux de renforcements

RD : récepteur dopaminergiques

S : ensemble des états possibles du système

s et s' : état du système à deux pas de temps successifs

SNc : Substance Noire compacte

SNr : Substance Noire réticulée

Str : Striatum

T : fonction de transition indiquant pour tout couple (état, action) la probabilité que l'agent se trouve au pas suivant.

Th ou THAL : thalamus

u : utilités attribuées par chaque individus aux facteurs physiques environnementaux

V : fonction valeur

v : valeur subjective associée au renforcement

w : impact de la probabilité sur l'attractivité de la perspective d'avoir un renforcement

x : magnitude du renforcement

y : activité de décharge d'un neurone présentant une sélectivité spatiale

Production Scientifique

➤ Publications dans de revues à comité de lecture

Khalki H; Navailles S; **Piron CL**; De Deurwaerdère P. A tobacco extract containing alkaloids induces distinct effects compared to pure nicotine on dopamine release in the rat. *Neuroscience Letter*, June 2013, 7;544: 85-8.

Laquitaine S; **Piron C**; Abellanas D; Loewenstein Y; Boraud T. Complex population response of dorsal putamen neurons predicts the ability to learn. *Plos One*, Nov 2013, 8(11).

Piron C; Pasquereau B; Boraud T. The Dorso Lateral Striatum integrates Reward Prediction Error and Salience but not Hedonic Value: Evidences from electrophysiology in Monkeys using an axiomatic approach. (soumis).

Piron C; Kase D; N'Guyen T.H., Orignac H., Goillandeau M, Boraud T. Inactivation of the basal ganglia impairs procedural learning but not habitual behavior. (en préparation).

➤ Communications orales

Piron CL: Decision making as a competition mechanism in the cortex-basal ganglia loop circuit: experimental approach. **4th Conference of the Mediterranean Neuroscience Society, Istanbul (September 2012).**

Piron CL: Axiomatic approach of the reward prediction error signal in the striatum. **Symposium on Neural Dynamics and Plasticity: from Synapse to Network, Workshop for Young Neuroscientists, Kyoto (January 2012).**

➤ Communications affichées

Piron CL*, Pasquereau B*, Meisner W, Boraud T. Neural correlates of reward prediction error: Axiomatic approach in the striatum of monkeys performing a double arm bandit task (*equally contributed authors). **PhD students Doctoral School Day, Arcachon, France (Mai 2014).**

Piron CL*, Pasquereau B*, Meisner W, Boraud T. Neural correlates of reward prediction error: Axiomatic approach in the striatum of monkeys performing a double arm bandit task (*equally contributed authors). **PhD students Doctoral School Day, Arcachon, France (Mai 2013).**

Piron CL*, Pasquereau B*, Meisner W, Boraud T. Neural correlates of reward prediction error: Axiomatic approach in the striatum of monkeys performing a double arm bandit task (*equally contributed authors). **International Basal Ganglia Society, Eilat, Israël (March 2013).**

Piron CL*, Pasquereau B*, Meisner W, Boraud T. Neural correlates of reward prediction error: Axiomatic approach in the striatum of monkeys performing a double arm bandit task (*equally contributed authors). **4th Conference of the Mediterranean Neuroscience Society, Istanbul, Turkey (September 2012).**

Piron CL*, Pasquereau B*, Meisner W, Boraud T. Neural correlates of reward prediction error: Axiomatic approach in the striatum of monkeys performing a double arm bandit task (*equally contributed authors). **Society for Neurosciences, San Diego, USA (November 2011).**

INTRODUCTION

I. Introduction

I.1 Processus de prise de décision et d'apprentissage décisionnel

I.1.1 Processus de prise de décision

I.1.1.1 Définition

La prise de décision est un processus cognitif complexe visant à la sélection d'une action parmi différentes alternatives. Chaque processus peut se décomposer en trois étapes : **l'étude de l'environnement** qui consiste à analyser les différentes options qui se présentent, **l'évaluation** de la valeur des différentes réponses comportementales possibles dans cet environnement, c'est-à-dire l'appréciation de leur capacité à satisfaire le but fixé, et enfin **la sélection et l'exécution** de l'action optimale, à savoir l'action qui permettra d'atteindre le but fixé.

I.1.1.2 Prise de décision

La prise de décision est une méthode de raisonnement qui peut s'appuyer sur des arguments rationnels et/ou irrationnels. L'une des premières théorisations de la décision est celle d'Aristote dans *L'Ethique à Nicomaque* (Aristote, 2004) qui fait de la décision l'aboutissement de la délibération. Depuis, de nombreux domaines tels que la psychologie ou l'économie se sont intéressés à ces processus, cherchant à comprendre leur mise en place afin d'étudier le comportement humain. Néanmoins, malgré de nombreuses études qui ont abouties à de nombreuses théories de la décision, les comportements demeurent mal compris.

I.1.1.2.1 Les théories de la décision

Le comportement décisionnel est une question fondamentale figurant dans toutes les branches des sciences comportementales et sociales recherchant à élucider les lois

fondamentales régissant le comportement humain ainsi que les phénomènes sociaux. Les comportements de choix ont été étudiés traditionnellement dans plusieurs disciplines telles que la psychologie, l'économie et la sociologie et ce depuis plusieurs décennies. Bien que de nombreuses théories aient été proposées afin d'expliquer ou de décrire les comportements de choix, ces comportements demeurent mal compris. La validité de ces théories pourrait être apportée par l'étude des mécanismes neuronaux sous-tendant ces comportements. Au cours des deux précédentes décennies, d'importants progrès en neurosciences ont permis de mieux comprendre comment le cerveau combine les informations sensorielles nécessaires à la sélection et l'exécution des réponses comportementales. Stimulées par la volonté de comprendre les bases neuronales sous-tendant les comportements normaux et pathologiques, ces études ont permis d'améliorer notre compréhension du comportement.

L'ensemble de ces disciplines convergent aujourd'hui en une seule discipline unifiée dont le but ultime est d'apporter une compréhension unifiée du comportement humain appelée la neuroéconomie. Alors que les économistes et psychologues apportent les outils conceptuels à la compréhension et à la modélisation du comportement, les neurobiologistes mettent en évidence les mécanismes sous-tendant ces comportements.

1.1.1.2.1 Psychologie de la prise de décision

La psychologie a d'abord apporté une description de nombreux phénomènes cruciaux à la compréhension des comportements de choix individuels et agrégés. Elle décrit généralement les comportements décisionnels en analysant les multiples composants de la décision et en s'attachant à rendre compte des principes dynamiques qui la structurent. En psychologie, les comportements décisionnels sont envisagés comme étant l'ensemble des actions résultant d'une

suite d'opérations cognitives dont le but est de faciliter l'adaptation de l'individu à des situations qui diffèrent dans leurs natures et leurs finalités. Elle postule que les actions motivées vers la satisfaction d'un but sont généralement sélectionnées en fonction de leur degré de désirabilité. L'expression comportementale des choix révèle donc la préférence attribuée aux actions. La nature de ces préférences dépend de nombreux facteurs internes et externes. Elle repose dans un premier temps sur les "schémas internes" que l'on se fait de l'environnement (Hayes-Roth and Hayes-Roth, 1979; Walker, 1988; Iyengar, 1991). Un schéma de pensée est une représentation hypothétique de l'environnement ou de soi, d'autres individus, de groupes ou d'une séquence d'évènements se déroulant dans l'environnement (Fiske and Taylor, 1991). La nature partielle ou complète de ces représentations dépend de certaines propriétés importantes : le risque, l'ambiguïté (Allais, 1953; Ellsberg, 1961; Einhorn and Hogarth, 1985) et l'incertitude (Smithson, 1989) présents dans l'environnement. L'environnement est ambigu lorsque les informations qu'il procure concernant son état peuvent être interprétées de plusieurs façons différentes alors qu'il est incertain lorsqu'il peut présenter divers états dont la probabilité d'occurrence n'est pas totalement prédictible. Lorsque la probabilité d'occurrence des états est objectivement quantifiable, on parle de risque (Knight, 1921). Pour tester la cohérence de ses représentations, l'individu utiliserait un ensemble de stratégies, ou heuristiques (Geva and Mintz, 1997). Deux des heuristiques les plus connues ont eu une influence majeure sur les travaux en intelligence artificielle ayant tenté d'imiter les comportements humains (Sutton and Barto, 1998). Afin d'évaluer l'état de l'environnement, l'heuristique la plus simple et la plus répandue repose sur la règle d'essai et d'erreur (Ashby, 1960). Elle consiste généralement à faire d'abord une hypothèse sur l'état de l'environnement puis à tester cette hypothèse. Le signal d'erreur résultant de la différence entre l'hypothèse faite par l'individu et l'état révélé par l'expérimentation permet d'améliorer sa représentation interne de l'environnement. L'emploi de cette heuristique connaît actuellement un important succès en intelligence artificielle du à son efficacité à imiter les comportements d'apprentissage dans divers contextes décisionnels. Une autre heuristique très connue en psychologie mais peu utilisée en intelligence artificielle, est la tendance des individus à créer des biais, en se reposant de manière exagérée sur une information particulière de l'environnement

(Tversky and Kahneman, 1974; Schkade and Kahneman, 1998). Ces processus cognitifs sont motivés et/ou modulés par divers autres facteurs internes tels que les émotions, les humeurs (Bechara, 2000; Lerner and Keltner, 2001; Loewenstein et al., 2001; Lerner et al., 2013; Lerner et al., 2014), ou externes, tels que l'environnement social (Allport, 1920). Ils varient en fonction des traits de personnalité (Allport, 1937; Sharot et al., 2007) ou de la projection sociale que l'individu se fait de sa personnalité (Katz and Allport, 1931).

Généralement et de manière relativement consensuelle, les études en psychologie concluent que les individus adhèrent rarement aux modèles rationnels de choix quant aux stratégies qu'ils adoptent (Payne et al., 1992; Hoch et al., 2001, voir §1.1.1.2). L'hétérogénéité interindividuelle observée dans les stratégies décisionnelles employées dans des contextes identiques semblent appuyer cette hypothèse (Stein and Welch, 1997).

1.1.1.2.1.2 La prise de décision en Economie

L'étude des comportements décisionnels en Economie débute par l'analyse des activités de marché par Adam Smith (1776). La plupart des programmes de recherche en Economie qui ont suivis se sont peu inspirés des idées construites en psychologie concernant l'irrationalité des individus. Une grande part des économistes accepte l'idée majeure avancée en psychologie selon laquelle le comportement reposerait sur des préférences. Mais ils considèrent qu'une explication utile des comportements décisionnels doit commencer par la proposition d'hypothèses rendant le comportement formellement compréhensible. Une telle compréhension ne peut être atteinte que par une analyse théorique et mathématique des choix des individus. Les théories en Economie se sont initialement basées sur l'hypothèse selon laquelle les individus font des choix rationnels. La rationalité se définit comme étant la compatibilité entre les choix et leur valeur objective. La valeur objective d'un choix se mesure sur sa capacité à satisfaire

l'objectif fixé initialement. Le comportement rationnel cherche à optimiser la valeur associée aux conséquences des choix. Les économistes postulent que la préférence la plus forte est attribuée aux choix dont la valeur objective est la plus élevée. Dès les années 1930, Samuelson, Arrow et Debreu étudient la structure mathématique des choix et des comportements de marché (Samuelson, 1938). Se basant sur l'hypothèse de rationalité des choix, ils proposent des modèles de choix idéaux caractérisés par une allocation la plus efficace des ressources.

L'Economie a ensuite proposé de nombreuses théories et outils mathématiques permettant de déduire des signaux physiques environnementaux une variable intermédiaire appelée utilité ou valeur permettant de décrire et de prédire les choix. Cette variable intermédiaire est une mesure de la satisfaction relative des individus déduite des préférences révélées par leur comportement. Les théories avancées se sont pour les plus importantes inspirées des travaux de Pascal qui a proposé au XVII^{ème} siècle la théorie de la valeur attendue (le terme anglo-saxon est “expected value”). Cette théorie prend uniquement en compte la magnitude et la probabilité d'occurrence des renforcements telles qu'elles apparaissent dans les contextes financiers (**équation 1**).

$$EV = p.x \text{ (équation 1)}$$

Où **EV** est la valeur attendue, **x** la magnitude du renforcement et **p** la probabilité d'occurrence des renforcements. Cependant, bien qu'efficace à la description des comportements de choix simples, cette théorie ne peut expliquer certains comportements de choix plus complexes (Von Neumann and Morgenstern, 1947). D'autres théories plus complètes se sont par la suite développées. Elles se sont intéressées à des situations

générales où les sujets sont en interaction avec des environnements délivrant des renforcements incertains, étalés dans le temps, ou ayant une valeur personnelle pour les sujets. Au cours de ces études, la probabilité d'occurrence des renforcements est connue du sujet, et la valeur subjective du renforcement dépend de la relation du sujet à ce dernier. Ces théories se sont inspirées des travaux de Bernoulli. Afin d'expliquer les comportements observés dans de tels contextes, ce dernier avait proposé la théorie de l'utilité attendue (le terme anglo-saxon est « *expected utility* »). Utilisée et développée par la suite par Von Neumann et Morgenstern, la théorie de l'utilité attendue s'impose comme une des théories majeures (1947). Elle postule que les préférences des individus sont descriptibles par une fonction mathématique qui intègre la probabilité d'occurrence des renforcements ainsi que les utilités attribuées par chaque individu à ces renforcements (équation 2).

$$EU = p \cdot u(x) \text{ (équation 2)}$$

Où ***EU*** est l'utilité attendue (anglo-saxon : « *expected utility* »), ***p*** la probabilité d'occurrence des renforcements, ***u*** les différentes utilités attribuées à ces renforcements par chaque individu, ***x*** la magnitude de ces renforcements. Cette théorie s'est montrée particulièrement utile à l'explication des comportements de choix divergeant des prédictions de la théorie de la valeur attendue tels que ceux observés dans les contextes de risque. Par exemple, à un renforcement de magnitude ***x*** sera attribuée une plus haute valeur par un individu selon qu'il est pauvre ou riche. Elle s'est déclinée en d'autres théories telles que la théorie de l'utilité attendue subjective (Savage, 1954). Cette dernière prend en compte l'utilité attribuée par l'individu au renforcement ainsi que son évaluation

personnel de la probabilité d'occurrence de ce renforcement en condition d'incertitude. Une autre théorie est la théorie de l'utilité différée, adaptée aux situations où les renforcements sont étalés dans le temps. Ces théories démontrent que les individus se comportent "comme si" ils avaient une fonction d'utilité continue qui lie la valeur affective qu'ils attribuent à leur gain à sa valeur objective. De plus ils agissent "comme si" leurs actions avaient pour but de maximiser l'utilité totale obtenue. Ce nouveau cadre de pensée a apporté une alternative quantifiable à la nature psychologique de la préférence. Il a en effet proposé de nouvelles théories permettant de déduire des choix observés les propriétés physiques des préférences non observables (Bruni and Sugden, 2007).

Les limites d'applications de ces axiomes, qui ont enrichi la définition de l'utilité, se révèlent cependant dans de nombreuses expériences plus récentes. Les expériences d'Allais et Ellsberg montrent ainsi que l'aversion au risque et à l'ambiguïté, caractérisée par l'incertitude associée aux probabilités d'occurrence des renforcements par les individus ou à leur méconnaissance peut influencer leur choix d'une manière qui viole les prédictions de l'axiome d'utilité attendue (Allais, 1953; Ellsberg, 1961). Dans son paradoxe, Allais utilise un contexte décisionnel présentant des alternatives de valeurs attendues différentes. L'une de ces alternatives, sans être l'option de plus haute valeur attendue, est certaine. Il montre que les individus préfèrent les options certaines, ignorant la magnitude associée à ces derniers. Ellsberg utilise également un contexte décisionnel présentant des alternatives de valeurs attendues différentes, mais dans son expérience, la loi de probabilité d'une seule des alternatives est connue. Dans ce cas, la majorité des individus choisit l'alternative dont elle connaît la probabilité d'occurrence. Cette approche psychologique et expérimentale base son explication des comportements décisionnels sur des observations mises en évidence par l'expérimentation. Elle ne se

base pas sur l'hypothèse de rationalité des choix. Ces travaux rappellent l'importance du rôle des émotions dans les processus décisionnels, tel qu'il a été mis en évidence par les travaux en psychologie. Ils poussent à recadrer les contextes décisionnels dans lesquels l'hypothèse de rationalité sur laquelle se basent les axiomes d'utilité demeure valide. La plus importante théorie est celle de la perspective proposée par Kahneman et Tversky (1992) [**Figure 1**]. Elle se fonde sur les apports et les méthodes expérimentales de la psychologie pour expliquer les nombreuses divergences observées entre le comportement et la théorie de l'utilité attendue, telles que mises en évidence dans le paradoxe d'Allais. Elle généralise les contextes d'applications de la théorie de l'utilité attendue en postulant que l'évaluation des conséquences des actions d'un individu est liée de manière non linéaire à leur probabilité objective d'occurrence (**équation 3**).

$$V(x,p) = w(p).v(x) \text{ (équation 3)}$$

Où V est la valeur attribuée à la perspective d'obtenir un renforcement de magnitude x et de probabilité d'occurrence p . Le paramètre v mesure la valeur associée au renforcement et $w(p)$ mesure l'impact de la probabilité sur l'attractivité de cette perspective. Dans cette théorie la fonction d'utilité $u(x)$ (modélisant l'effet sur les choix de facteurs tels que le niveau de richesse socio-économique par exemple) est remplacée par la fonction de valeur $v(x)$. Cette nouvelle fonction prend en compte l'impact des gains et pertes sur les comportements décisionnels par rapport à un point de référence.

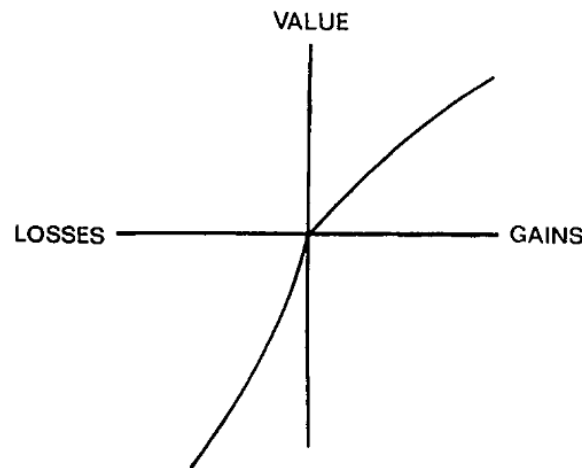


Figure 1 : Fonction de valeur hypothétique (d'après "Prospect Theory: An Analysis of Decision under Risk", Daniel Kahneman and Amos Tversky, *Econometrica*, 47(2), pp. 263-291, March 1979). La fonction de la valeur est: i) définie sur les déviations à partir du point de référence, ii) généralement concave pour les gains et convexe pour les pertes, iii) avec une pente plus grande pour les pertes que pour les gains.

Les travaux actuels tentent d'apporter une compréhension unifiée des comportements décisionnels. Pour cela, de nombreux programmes de recherche s'axent sur le développement des théories présentées et tentent d'identifier leurs corrélats neurobiologiques.

1.1.1.2.1.3 La prise de décision en sciences cognitives

L'investigation de la dimension cognitive des processus décisionnels provient de l'interaction de deux approches de l'étude des bases neuronales du comportement : une approche neurologique et une approche physiologique. L'approche neurologique se fonde sur les études menées sur des patients humains ou des modèles d'expérimentation animaux possédant des lésions cérébrales et soumis à des tâches comportementales. Des troubles de la décision apparaissent chez des malades porteurs de lésions cérébrales

(Manes et al., 2002; Clark et al., 2003), atteints de maladies neuro-dégénératives (Pagonabarraga et al., 2007), de maladies psychiatriques (Quintana et al., 2004; Vink et al., 2006; Lee et al., 2007) ou chez des toxicomanes (Simon et al., 2000; Hoffman et al., 2006). Ces troubles nous éclairent sur les bases neuronales des mécanismes décisionnels. La localisation des aires cérébrales impliquées montre que les processus de décision résultent de mécanismes mobilisant de nombreuses aires du cerveau. Ces processus impliquent différents circuits qui relient plusieurs structures entre elles, en particulier les boucles thalamo-corticales qui comprennent le thalamus (Th), les ganglions de la base (GB) et le cortex frontal (CF). Ces boucles ont à la fois des fonctions émotionnelles, associatives et motrices. Par ailleurs, des déficits cognitifs liés à la décision chez les patients parkinsoniens suggèrent un rôle spécifique de la dopamine (Jordan et al., 1992; Brown et al., 1993; Cooper et al., 1994; Malapani et al., 1994; Pagonabarraga et al., 2007). En effet, la maladie de Parkinson, qui se manifeste par une rigidité posturale, un ralentissement moteur, des tremblements, des troubles cognitifs et émotionnels, est due à un déficit de la dopamine au niveau des GB. Ces patients manifestent une difficulté à déclencher des actes moteurs. Ce déficit peut être surmonté en montrant un objectif à un patient, ou en lui initiant le premier mouvement. Il s'agit donc bien d'une difficulté à initier l'acte de façon endogène, en l'absence de stimuli sensoriels. La dopamine semble impliquée dans les processus de décision motrice. Un moyen de confirmer cette hypothèse a été d'étudier les fonctions cognitives chez des patients toxicomanes, en particulier ceux qui ont consommé des doses importantes d'amphétamine. En effet, l'administration chronique de cette substance induit par la suite une réduction du niveau de dopamine dans les GB. Les consommateurs d'amphétamine mettent plus longtemps pour prédire les conséquences de leurs décisions et ont aussi une tendance à choisir les issues les moins probables (Rogers et al., 1999). D'autre part, un symptôme intéressant

associé à la maladie de Parkinson correspond à la lenteur obsessionnelle. Ce trouble très particulier se traduit par des symptômes d'hésitation, de ritualisme dans des actions simples, et de décomposition de séquences d'actions complexes en éléments de mouvements simples accomplis après de longues délibérations (Hymas et al., 1991). Ce type de décomposition a aussi été observé dans d'autres pathologies neurologiques liées aux GB telles que le syndrome de Gilles de La Tourette (Robertson and Stern, 1997). Les patients présentant une lenteur obsessionnelle n'ont pas de déficits dans les tests purement spatiaux mais se trompent si on leur demande de changer les règles pour résoudre ces problèmes. Cette difficulté à changer de règle est liée à des lésions du circuit neuronal impliquant le COF et les structures sous-corticales (Hymas et al., 1991; Manes et al., 2002; Clark et al., 2003; Vink et al., 2006). D'autres lésions des ganglions de la base entraînent des troubles de la décision. Le syndrome de la perte d'auto-activation psychique résulte de lésions du globus pallidus interne (Ali-Cherif et al., 1984) ou de lésions bilatérales des boucles striato-pallido-thalamo préfrontales (Bhatia and Marsden, 1994). Il se caractérise par une réduction sévère de l'activité spontanée des malades, réversible par stimulation extérieure. Un deuxième symptôme caractéristique est l'apparition de formes de compulsions similaires à celles observées dans les troubles obsessionnels compulsifs, mais sans la composante anxiogène (Laplane et al., 1989). Le cerveau utilise donc des mécanismes très variés pour aboutir à des décisions (Milea et al., 2005). Les uns concernent les bases neuronales du mouvement, d'autres sont à chercher au niveau même de la perception et de son interprétation en fonction des intentions et du contexte. Enfin, d'autres impliquent la sélection et l'inhibition des actes parmi l'ensemble du répertoire d'actions dont nous disposons et parmi celui acquis avec l'expérience. En étroite relation avec le cortex et le système dopaminergique, les GB y jouent un rôle essentiel (Frank, 2006; Guthrie et al., 2013).

L'étude du rôle fonctionnel de ces systèmes apporte une compréhension mécanistique de la manière dont les choix sont faits au niveau neuronal. Elle implique la corrélation de mesures directes d'états biologiques tels que la fréquence de décharge en potentiel d'action des neurones, le changement d'afflux sanguin et le changement dans la libération de neurotransmetteurs, avec des événements du monde extérieur. Les premiers travaux normatifs, ayant étudié les mécanismes par lesquels ces systèmes cérébraux soutiennent les comportements décisionnels, se sont intéressés pour des questions pratiques à la prise de décision dans le domaine de la catégorisation perceptuelle (Newsome et al., 1989). Ils ont montré que la fréquence de décharge de neurones d'aires spécifiques du cortex visuel associatif de primates, l'aire médio-temporale (aire MT), effectuant une tâche de catégorisation perceptuelle, encodait un signal perceptuel pouvant être utilisé pour prédire les choix produits par les animaux en réponse à des stimuli sensoriels. Une approche expérimentale similaire à celle menée chez le singe, mais permettant l'étude du comportement dans des contextes décisionnels plus complexes est réalisée chez l'homme. Elle se fonde sur la technique d'imagerie par résonance fonctionnelle (IRMf), qui permet une mesure indirecte, mais non invasive de l'activité des structures cérébrales recrutées lorsque des sujets sont engagés dans des tâches cognitives. La plupart des études abordant cette problématique sous cet angle ont utilisé des tâches comportementales qui permettent généralement l'étude des comportements humains dans des contextes nécessitant l'évaluation des risques et des gains. Les tâches expérimentales utilisées sont connues sous les termes anglo-saxons de "Iowa gambling task" (Bechara et al., 1994) ou "Cambridge gambling task" (Rogers, 2003). Plus récemment, Paul W. Glimcher a également développé une approche visant à étudier les mécanismes d'adaptation face à un adversaire simulé (2005). Cette approche neurobiologique de la

décision offre une nouvelle stratégie pour tester les modèles existant et développer de nouveaux modèles. Elle permet d'approcher les raisons pour lesquelles certains comportements de choix violent les prédictions de la théorie rationnelle d'utilité attendue. Une des hypothèses les plus pertinentes avancée actuellement est que les individus utiliseraient plus d'un système d'évaluation au niveau neurobiologique. Par exemple, les processus impliqués quand la conséquence d'une option est certaine sont différents de ceux impliqués lorsque les conséquences résultant des actions sont aléatoires (Dickhaut et al., 2003). Cette théorie fournit une explication au paradoxe d'Allais, dans lequel les mécanismes sous-tendant l'aversion à l'ambiguïté seraient différents de ceux impliqués dans les environnements incertains. Sous de nombreuses conditions, ces mécanismes pourraient coopérer et produire des choix similaires à ceux prédits par la théorie de l'utilité attendue, alors que dans d'autres conditions leur fonctionnement produirait des choix divergeant des prédictions de la théorie (Glimcher and Rustichini, 2010). Cette hypothèse est soutenue par des travaux ayant montré l'importance du cortex ventromédian préfrontal dans des tâches où les sujets - patients affectés de lésions de ces mêmes structures ou individus sains - devaient choisir entre un groupe d'alternatives dont la récompense monétaire associée leur était inconnue, reprenant ainsi les conditions expérimentales d'Ellsberg (Bechara et al., 1994). Les patients lésés montrent une absence d'aversion à l'ambiguïté ou aux pertes. Ces travaux ont plus récemment été appuyés par des travaux en imagerie fonctionnelle montrant une plus forte activation de ces aires corticales en condition d'ambiguïté (O'Doherty et al., 2001).

I.1.1.2.2 Vers une approche unifiée de la décision

La plupart des théories de la décision, de la théorie de l'utilité attendue en Economie à la théorie de la perspective en psychologie, partagent une conclusion commune. Les individus intègrent les dimensions variées d'une option en une seule mesure particulière

de sa valeur objective. La préférence attribuée à une option ou la représentation subjective de sa valeur est révélée par les choix de l'individu. La comparaison entre différents types d'options repose sur cette mesure abstraite, comme « monnaie commune » nécessaire au choix. En se basant sur la notion de préférence apportée par la psychologie, et en faisant l'hypothèse de la rationalité des choix, les premières théories économiques ont proposé un certain nombre d'axiomes et d'outils mathématiques qui tentent de décrire et d'expliquer les choix. Les études suivantes se basant sur les comportements de choix des individus soumis à l'expérimentation montrent que ces outils demeurent valides. Cependant, ils le sont uniquement dans une gamme de contextes décisionnels déterminés. Ces contextes ont été restreints généralement à ceux dans lesquels, par exemple, l'individu fait face de manière répétitive à un problème de choix. Comme tout modèle mathématique la théorie d'utilité attendue est une abstraction et une simplification de la réalité. Son efficacité mathématique ne garantit pas qu'elle soit pertinente à l'explication des comportements humains et animaux. Cependant, sa clarté mathématique facilite la mise au point d'expériences permettant de tester sa validité et les limites de validité de ses prédictions. Les données issues de l'expérimentation en sciences cognitives permettent finalement d'identifier les systèmes et de préciser les mécanismes cérébraux sous-tendant ces comportements. L'implication d'un ensemble de structures cérébrales a été mise en évidence au cours de ces expérimentations ainsi que quelques aspects des mécanismes par lesquels celles-ci contribuent au comportement décisionnel. Ces expérimentations permettent de valider et de reformuler les théories décisionnelles de la valeur sur laquelle reposeraient les comportements décisionnels.

Nous présenterons dans la section suivante l'organisation des structures cérébrales impliquées ainsi que leur rôle supposé dans les processus décisionnels évoqués précédemment.

I.1.2 Les processus d'apprentissage décisionnel

I.1.2.1 Définition

Pour la psychologie inspirée du béhaviorisme, l'apprentissage est vu comme la mise en relation entre un évènement provoqué par l'extérieur (stimulus) et une réaction adéquate du sujet, entraînant un changement de comportement qui est persistant, mesurable, et spécifique ou permettant à l'individu de formuler une nouvelle construction mentale ou réviser une construction mentale préalable.

I.1.2.2 L'apprentissage par renforcement en intelligence artificielle : un mécanisme pour apprendre la valeur subjective

Une des sources cruciales d'information à la valeur est sans aucun doute l'expérience. Ceci est d'autant plus vrai que l'une des particularités de l'expérimentation sur les animaux, est que leur apprentissage ne peut se baser que sur les conséquences de chaque action. En effet, les valeurs de ces actions ne peuvent leur être communiquées verbalement.

Des mécanismes d'apprentissage de cette valeur subjective sont proposés en intelligence artificielle dans les théories apportées par le paradigme de l'apprentissage par renforcement. Cette approche computationnelle de l'apprentissage décisionnel a été développée dans les sciences computationnelles et la psychologie au cours des deux dernières décennies. Bien que plusieurs variantes de ces théories existent, les valeurs subjectives sont apprises par un processus itératif de mise à jour basé sur l'expérience dans tous les modèles proposés. Ces théories postulent qu'à chaque fois qu'un individu expérimente le résultat de son choix, une estimation de la valeur mise à jour est calculée à

partir de l'ancienne estimation de la valeur et d'une information d'erreur de prédiction de la récompense. Ce signal d'erreur est la différence entre le résultat attendu du choix et le résultat effectif de celui-ci.

1.1.2.2.1 Les processus de décision markoviens

En intelligence artificielle, le paradigme de l'apprentissage par renforcement est basé sur les processus de décision markoviens (Sutton and Barto, 1998). Ces derniers considèrent un agent situé dans un environnement qu'il ne connaît pas, où le temps est discrétisé, et avec lequel il doit interagir : à chaque pas de temps t , l'agent est dans un état s^t , il effectue une action a^t pour se retrouver au pas de temps suivant dans un nouvel état s^{t+1} . Le comportement de l'agent s'assimile à sa politique, une fonction $\pi : S \times A \rightarrow \pi(A)$ qui indique pour tout état s compris dans S , la distribution de probabilités pour que l'agent choisisse les diverses actions a compris dans A lorsqu'il se trouve dans cet état. Une fois son action choisie, l'agent dispose d'une fonction de transition T qui indique pour tout couple (état, action) la probabilité que l'agent se trouve au pas suivant. Pour certains couples, l'agent peut recevoir une récompense ou une punition de l'environnement sous la forme d'un signal de renforcement. L'objectif global de l'agent est d'adopter un comportement qui lui permet de maximiser la fréquence et la valeur de ses récompenses. Il doit donc procéder à un certain apprentissage pour pouvoir établir un lien de cause à effet entre ses actions et les récompenses de façon à optimiser ses choix et ses actions.

De façon à pouvoir évaluer la politique π de l'agent, on dispose d'une fonction de valeur $V_\pi(s)$ qui associe à chaque état s une mesure de la récompense cumulée qu'un agent recevra s'il suit cette politique. Cette récompense cumulée s'assimile à la somme de tous les futurs signaux de renforcements et peut s'écrire :

$$\mathbf{R}^\pi(t) = \mathbf{r}^t + \gamma \cdot \mathbf{r}^{t+1} + \gamma^2 \cdot \mathbf{r}^{t+2} + \dots = \sum \gamma^{i-t} \cdot \mathbf{r}^i \quad \text{avec } 0 < \gamma < 1 \quad (\text{équation 4})$$

De façon à ce que cette somme n'ait pas une valeur infinie, le terme γ , appelé "facteur de dévaluation", permet de prendre d'autant moins en compte les récompenses reçues que l'agent les recevra plus loin dans le temps. On peut alors définir la fonction valeur qui estime les futurs renforcements :

$$\mathbf{V}^\pi(s) = \sum \pi(s,a) \cdot [\mathbf{R}(s,a) + \gamma \cdot \sum \mathbf{T}(s,a,s') \cdot \mathbf{V}^\pi(s')] \quad (\text{équation 5})$$

L'équation 5 est appelée équation de Bellman pour la politique π . Le terme s' correspond au prochain état parmi S . Cette équation joue un rôle fondamental au cœur de toutes les méthodes d'optimisation qui permettent de définir des algorithmes d'apprentissage par renforcement.

1.1.2.2.2 La méthode de différence temporelle et les architectures acteur/critique

Il existe trois principales classes d'algorithmes permettant à un agent confronté à un processus de décision markovien de découvrir une politique optimale, celle pour laquelle l'agent peut espérer recevoir la récompense cumulée maximale sur le long terme : (1) Les algorithmes de programmation dynamique s'appliquent dans le cas où l'agent dispose d'un modèle de son environnement, c'est-à-dire lorsque les fonctions de

transition T et de récompense R sont connues *a priori*. (2) Les méthodes de Monte Carlo sont simples et ne présupposent pas la connaissance *a priori* d'un modèle, mais présentent le défaut de ne pas être incrémentales. (3) Les méthodes de différence temporelle reposent sur une estimation incrémentale du modèle de l'environnement. Ainsi, les valeurs des paramètres peuvent être modifiées successivement à chaque pas de temps t .

Nous ne développerons pas ici les deux premières classes qui sont expliquées dans l'ouvrage de Sutton et Barto (1998) et nous nous restreindrons aux méthodes de différence temporelle qui sont les plus utilisées dans le cadre de l'apprentissage par renforcement car elles regroupent les points forts des deux autres. En effet, comme les algorithmes de programmation, elles sont incrémentales (la valeur estimée est mise à jour en fonction de l'expérience) et comme les méthodes de Monte Carlo, elles n'ont pas besoin de modèle de l'environnement car elles l'estiment sur la base de l'expérience de l'agent. La méthode consiste à comparer deux estimations (ou prédictions) successives de la récompense cumulée que l'agent va recevoir :

$$\mathbf{P}^{t-1} = \mathbf{r}^t + \gamma \cdot \mathbf{r}^{t+1} + \gamma^2 \cdot \mathbf{r}^{t+2} + \dots \text{ (équation 6)}$$

$$\mathbf{P}^t = \mathbf{r}^{t+1} + \gamma \cdot \mathbf{r}^{t+2} + \gamma^2 \cdot \mathbf{r}^{t+3} + \dots \text{ (équation 7)}$$

Or, remarquons que l'équation 6 peut s'écrire :

$$\mathbf{P}^{t-1} = \mathbf{r}^t + \gamma. (\mathbf{r}^{t+1} + \gamma. \mathbf{r}^{t+2} + \dots) \text{ (équation 8)}$$

Ce qui, combiné à l'équation 7 donne :

$$\mathbf{P}^{t-1} = \mathbf{r}^t + \gamma. \mathbf{P}^t \text{ (équation 9)}$$

C'est la condition que doivent vérifier deux prédictions consécutives correctes. Richard S. Sutton appelle l'insatisfaction de cette condition, l'erreur de différence temporelle (TD-erreur) (Sutton, 1988) qui s'écrit donc : $\mathbf{r}^t + \gamma. \mathbf{P}^t - \mathbf{P}^{t-1}$. L'apprentissage consiste alors en la modification de la fonction valeur $V\pi(s)$ à chaque pas de temps en fonction de la TD-erreur entre deux prédictions consécutives par la procédure suivante (β joue le rôle de facteur d'apprentissage) :

$$V\pi(s) \leftarrow V\pi(s) + \beta. [\mathbf{r}^t + \gamma. \mathbf{P}^t - \mathbf{P}^{t-1}] \text{ (équation 10)}$$

En intelligence artificielle, d'autres méthodes ont dérivé de l'apprentissage par différence temporelle. Il s'agit principalement des méthodes SARSA (« state-action-reward-state-action » (Rummery and Niranjan, 1994)) et Q-learning (Watkins, 1989). Contrairement à la méthode des différences temporelles, l'algorithme SARSA travaille sur la qualité des couples (état, action) et non sur la valeur des états. Ceci oblige l'agent à prédire l'action a^{t+1} qu'il réalisera lors du pas de temps suivant. D'autre part, l'algorithme du Q-learning effectue des mises à jour de la politique de l'agent en fonction des actions optimales. En effet, cet algorithme connaît l'action optimale au pas de temps suivant, ce qui lui évite d'avoir à faire un calcul pour prédire cette action.

L'idée est donc, par la suite, de concevoir une architecture de contrôle capable d'appliquer ces méthodes. Pour cela, l'architecture la plus adaptée est le modèle acteur/critique (Barto, 1995). D'un côté l'acteur est la zone mémoire qui mémorise la politique de l'agent et fait un choix d'action à effectuer sur l'environnement en fonction du contexte. De l'autre côté, le critique est chargé d'évaluer à chaque instant t la fonction valeur. Pour cela, il fait une prédiction du résultat de l'action choisie par l'acteur, et calcule à l'instant $(t+1)$ suivant son erreur de prédiction en fonction de ce que renvoie l'environnement (la récompense positive, négative). Si la récompense est meilleure ou moins bonne que prévue, le critique envoie respectivement un signal d'erreur positif ou négatif à l'acteur. Ce dernier pourra donc à l'instant suivant s'adapter et choisir d'effectuer une action plus appropriée.

1.1.2.2 Modèle computationnel acteur/critique

A partir du modèle classique (Houk et al., 1995) un grand nombre de modèles de l'architecture fonctionnelle des structures cérébrales impliquées dans les processus d'apprentissage décisionnels se sont succédés. Suivant l'évolution des découvertes anatomo-fonctionnelles précédemment citées, des modèles de plus en plus plausibles au niveau physiologique ont été proposés.

1.1.2.3.1 Le premier modèle acteur/critique

Houk, Adams et Barto (1995) proposent un modèle où le striatum dorsal englobe la totalité de l'architecture du modèle acteur-critique (**Figure 2**). Tout d'abord, la partie matricielle du putamen y joue le rôle d'acteur. Différents "canaux" maintenus ségrégués

depuis le cortex jusqu'aux structures de sortie des GB gèrent chacun une action individuelle qui va être désinhibée dans le thalamus lors de l'exécution motrice. A chaque pas de temps, la sélection de l'action est effectuée selon le mode "winner-takes-all". Ces différents "canaux" s'inhibent mutuellement dans les GB afin que l'action la plus saillante soit sélectionnée. D'autre part, les neurones striosomaux encodent l'information de prédiction de récompense à chaque pas de temps. Ce signal va exciter les neurones dopaminergiques par l'intermédiaire de la voie indirecte via le NST. Ainsi, la différence entre deux prédictions consécutives résultera du fait qu'une prédiction effectuée à l'instant t va entraîner une excitation des neurones dopaminergiques via la voie indirecte, puis va inhiber ces neurones via une projection directe du striatum de façon décalée dans le temps. Cette inhibition et l'excitation provoquée par la prédiction suivante à l'instant $t+1$ ayant lieu de manière simultanée, il en résulte une différence entre les deux prédictions consécutives. Cependant, cette opération n'a pas une grande précision temporelle car l'inhibition du système dopaminergique par le striatum est lente et prolongée, ce qui ne permet pas d'expliquer la courte dépression dopaminergique observée lors de l'omission de la récompense (Joel et al., 2002). D'autre part, la simplicité de l'acteur du modèle proposé par Houk et coll. (1995) ne s'accorde pas avec la complexité de l'architecture des GB (Joel et al., 2002). Egalement, le cortex transmet, en entrée du modèle, des stimuli bruts sans composante temporelle. L'un des enjeux majeurs pour les modèles qui ont succédé à ce dernier a donc été de résoudre le problème de la représentation du temps entre le stimulus conditionnel et la récompense prédite.

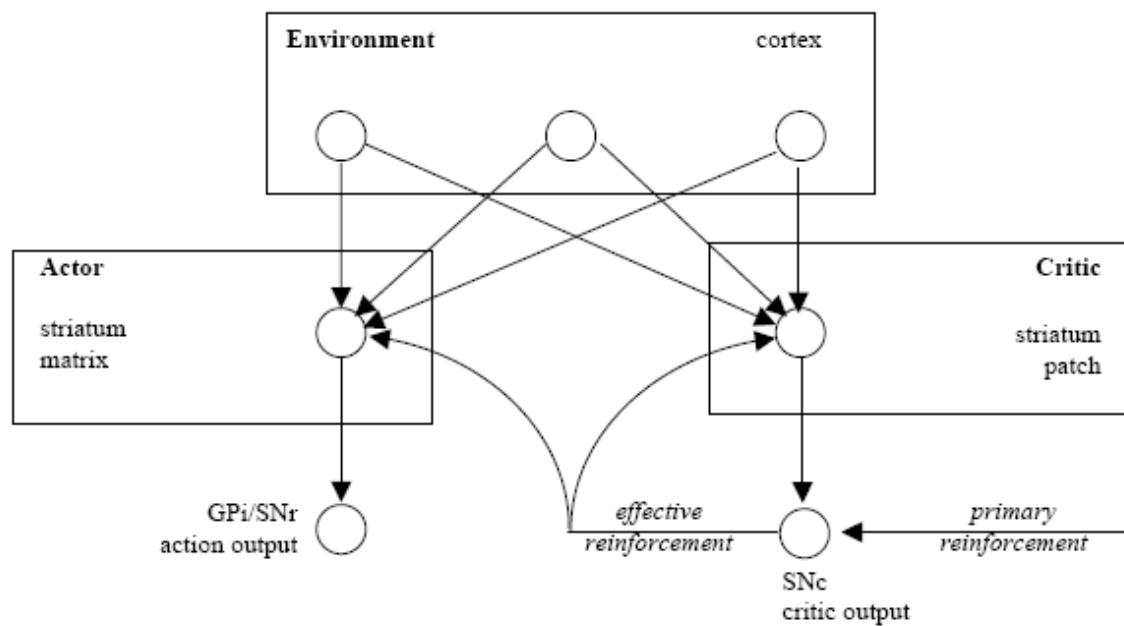


Figure 2 : Modèle acteur-critique de Houk et coll. (1995). En réponse au contexte, codé dans les entrées corticales, la matrice striatale génère des actions via le GPi et la SNr, tandis que les striosomes signalent la récompense à venir. A partir de ce signal prédicteur et des signaux de renforcement primaire, la SNc transmet à l'acteur un signal de renforcement effectif, qui va augmenter l'efficacité des synapses cortico-striatales actives. Ainsi l'acteur (la matrice striatale) apprend à générer des actions adaptées, tandis que le critique (les striosomes) apprend à prédire les récompenses, en fonction du contexte.

I.1.2.3.2 Autres modèles acteur/critique

Les problèmes de définition temporelle rencontrés dans le modèle de Houk et coll. ont été relativement corrigés par les modèles successifs en utilisant une représentation différentielle des entrées du réseau. Ainsi le modèle décrit par Montague et coll. (1996) introduit une composante temporelle au stimulus. Celle-ci permet à chaque instant de savoir combien de temps il s'est écoulé depuis la présentation du stimulus (Montague et al., 1996). Les modèles les plus récents utilisent ce principe computationnel, mais ils décrivent des implémentations neuronales différentes.

Suri et Schultz ont étendu le modèle acteur-critique présenté par Barto (1995), en fournissant un modèle neuronal de l'acteur et en modifiant l'algorithme de différence

temporelle afin d'obtenir la dépression dopaminergique observée lors de l'omission de récompense. Le mécanisme temporel est implémenté en représentant chaque stimulus par un ensemble de neurones qui sont activés pour des durées différentes (au lieu d'avoir une seule inhibition prolongée dans le modèle de Barto). Le critique est modifié afin de garantir que seulement le poids des neurones qui codent la relation stimulus-récompense est adapté et que les poids des autres neurones restent inchangés. Ces modifications permettent à ce modèle d'obtenir des données comparables à l'activité des neurones dopaminergiques durant les récompenses et les omissions de ces dernières (Suri and Schultz, 1998, 1999). L'acteur dans ces modèles est compris dans une sous-population de neurones codant pour une action spécifique. L'apprentissage des paires stimulus-action est basé sur les signaux d'erreur de prédiction fournis par le critique. Un mécanisme de "winner-takes-all" est implémenté à travers des inhibitions latérales de neurones codant pour des actions spécifiques différentes à un moment donné. En utilisant ce modèle amélioré du critique, Suri et Schultz (1998, 1999) ont démontré qu'une simple sous-population actrice est suffisante pour effectuer des comportements complexes. Cependant, bien que les auteurs admettent une similitude entre l'architecture acteur-critique et la structure des GB, aucune tentative d'implémentation du critique dans l'architecture connue du réseau n'a été jusqu'alors réalisée.

Notre équipe a proposé une approche systémique pour modéliser le réseau acteur. L'objectif est de montrer que, l'architecture du réseau formé par le cortex et les ganglions de la base confère au système la capacité de fonctionner comme une machine à sélectionner entre plusieurs options. La décision émerge de processus de compétition entre des boucles de rétro-contrôle négatives constituées par les voies hyper-directes et indirectes et une boucle positive constituée par la voie directe (Leblois et al., 2006, **Figure 3**; Guthrie et al., 2013).

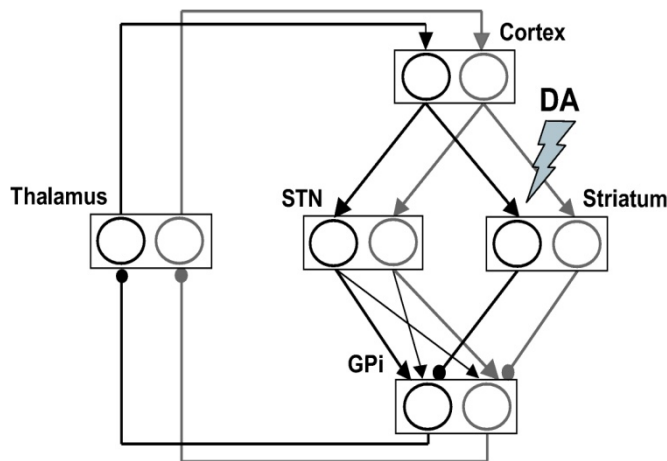


Figure 3 : Le modèle de sélection de l'action des ganglions de la base (version réduite sans la voie indirecte, d'après Leblois et al., 2006). Le réseau consiste en deux circuits, dont chacun comprend une population corticale, striatale, thalamique, sous-thalamique, et pallidale. Chacun des circuits est impliqué dans la réalisation d'une action. Dans chaque circuit une boucle de rétroaction inhibitrice et une boucle de rétroaction excitatrice sont en compétition. L'une passe par le striatum et l'autre par le noyau sous-thalamique. Les deux circuits interagissent via des connexions subthalamo-pallidales diffuses. Flèches : connexions excitatrices ; Points, connexions inhibitrices. La dopamine agit au niveau du striatum, en augmentant le gain des synapses cortico-striatales.

I.2. Les substrats neuronaux : la boucle Cortico-sous-Corticale

I.2.1 Les aires Corticales

I.2.1.1 Le Cortex

Le Cortex, d'origine prosencéphalique, désigne la substance grise périphérique des hémisphères cérébraux. Le cortex présente à sa surface de nombreux replis sinueux ainsi que des sillons. Les sillons les plus importants délimitent quatre grandes aires corticales : l'aire frontale, l'aire pariétale, l'aire temporale et l'aire occipitale (**Figure 4**).

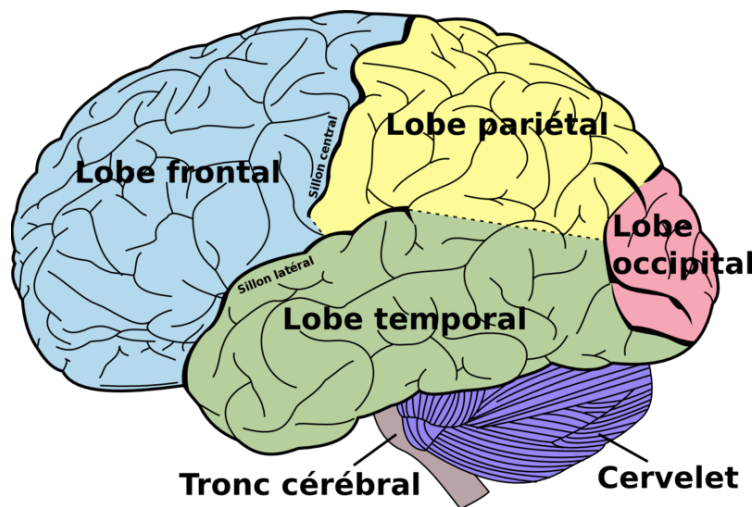


Figure 4 : Représentation des quatre grandes aires corticales. Vue sagittale d'un hémisphère cérébrale gauche. Le lobe frontal en position craniale est délimité du lobe pariétal par le sillon central (scissure de Rolando) et du lobe temporal par le sillon latéral (scissure de Sylvius). Ces quatre lobes sont dits externes, par opposition aux internes : le lobe limbique et le cortex insulaire (ou insula).

Au microscope, le néocortex humain est divisé en six couches numérotées de I à VI en partant de la surface du cortex (Ramon y Cajal, 1894 : la fine structure des centres nerveux). Cette cytoarchitecture a permis au neurologue et neurophysiologiste Korbinian Brodmann de délimiter des aires. Ainsi chaque région du cortex ayant la même organisation cellulaire porte un numéro allant de 1 à 52. Chacune de ces structures possède également une fonction propre (**Figure 5**).

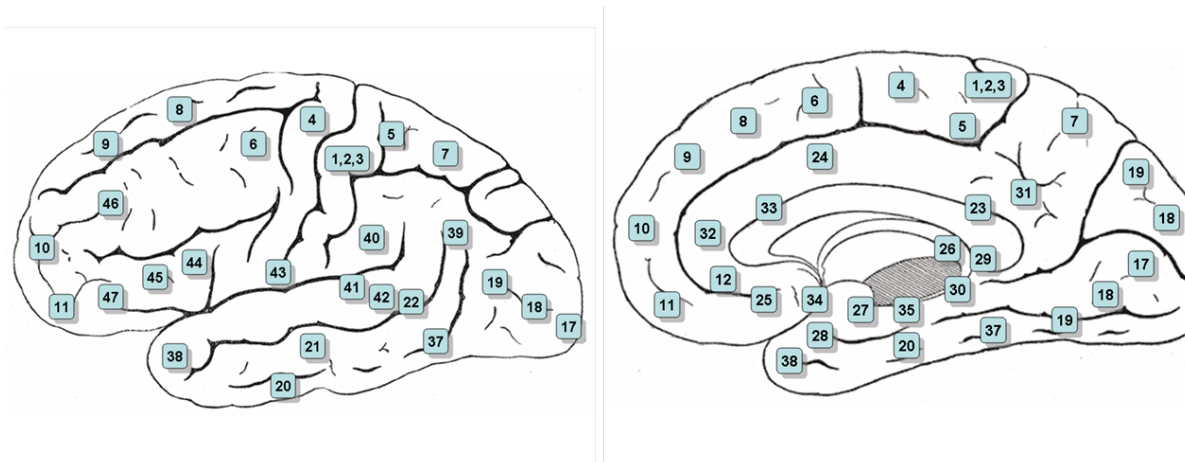


Figure 5 : Représentation des aires de Brodmann. (d'après le livre Gray's anatomy of the human body). Vue latérale (à gauche) et médiane (à droite) de l'hémisphère cérébrale gauche. Les différentes aires de Brodmann y sont représentées à l'exception des aires numérotées de 48 à 52. L'aire 48 est l'aire rétrosubiculaire, l'aire 49 est l'aire parasubiculaire, les régions 50 et 51 représentent le cortex de la région prépiriforme et du tube olfactif. L'aire 52 est la zone para-insulaire.

La caractérisation cytoarchitecturale du cortex a révélé qu'il comprend six couches, parfois subdivisées. Ces couches corticales contiennent des neurones qui s'organisent en unités fonctionnelles prenant la forme de colonnes perpendiculaires à la surface du cortex (**Figure 6**).

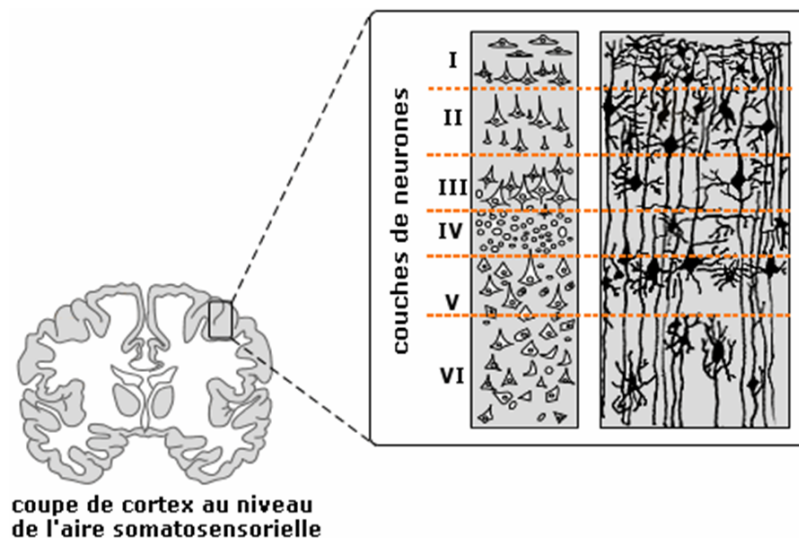


Figure 6 : Représentation schématique de l'organisation du cortex en couches neuronales. La couche I est la couche moléculaire. Elle contient des axones et des dendrites. Les neurones des couches internes y envoient des dendrites perpendiculaires à la surface et des axones orientés parallèlement à la surface du cortex. Les couches II, III, V et VI contiennent des cellules pyramidales tandis que la couche IV contient principalement des cellules granulaires, ou étoilées.

De nombreuses études se sont intéressées aux différentes aires corticales, afin de déterminer leur implication dans différentes fonctions cognitives. Ainsi, l'implication du cortex préfrontal dorso latéral (CPFdl), du cortex orbitofrontal (COF), du cortex cingulaire (CC) ainsi que du cortex pariétal (CP) dans les processus de prise de décision a été mise en évidence.

I.2.1.2 Cortex orbitofrontal

Le COF est une région du cortex cérébral situé en position antérieure et sur la face inférieure du cortex préfrontal. Chez le primate non-humain, il inclut les aires de Brodmann B11-B13 et chez l'homme les aires B10, B11 et une partie de l'aire B47 (O'Doherty et al., 2001). Le COF reçoit des informations gustatives, olfactives, visuelles

et sensorielles. Pour cela il est souvent associé au système limbique. Des études de neuro-imagerie ont montré que des aires du COF sont activées par un touché douloureux, par le goût, par l'odeur ou encore par une caractéristique abstraite telle que gagner ou perdre de l'argent. Ces caractéristiques anatomiques en font le locus idéal pour l'apprentissage des associations stimulus-renforcement nécessaires à l'attribution d'une valeur aux options proposées par l'environnement. Le COF serait impliqué dans les processus d'intégration sensoriel, et la représentation de la valeur affective des renforcements négatifs (pertes) et positifs (gains) nécessaires à la décision (O'Doherty et al., 2001). Des lésions du COF engendrent uniquement des troubles dans la prise de décision (Eslinger and Damasio, 1985; Damasio, 1994). En effet, les tests visant spécifiquement le lobe frontal tels que ceux sur la mémoire de travail, les changements de règles et les estimations cognitives ne révèlent aucun déficit. Durant les années 1990, deux tests comportementaux ont été mis en place afin d'identifier les conséquences liées aux dommages de cette région corticale. Le premier révèle une incapacité à inverser un choix entre deux associations stimulus-récompense préalablement mises en place (changement de contingence, Rolls and Baylis, 1994; Dias et al., 1996). Le second rapporte des difficultés à adopter une stratégie gagnante lors d'une tâche à choix multiples (Iowa Gambling task, Bechara et al., 1994). Le COF code la valeur des options proposées par l'environnement en intégrant les différentes données sensorielles de la récompense pertinentes pour la décision (Montague and Berns, 2002; Padoa-Schioppa and Assad, 2006). Cette région n'est cependant pas cruciale pour tous les mécanismes en relation avec la récompense. Par exemple, un animal avec une lésion bilatérale du COF reste motivé pour travailler en échange d'une récompense (Pears et al., 2003; Izquierdo et al., 2004), peut faire de nouvelles associations stimulus-récompense (Pickens et al., 2003) et peut explorer des alternatives récompensées et non-récompensées (Izquierdo et al., 2004; Rudebeck et al., 2006). Une

étude de Wallis et Miller (2003) comparant le COF au cortex préfrontal dorsolatéral (CPFdl) montre que contrairement à la seconde région, le COF ne code pas de paramètres de l'action simultanément à la valeur subjective des options.

En résumé le COF encode essentiellement la valeur affective des options proposées indépendamment des mécanismes moteurs nécessaires à la réalisation d'une action. Il transmettrait ensuite ces informations au CPFdle, qui assurerait le contrôle comportemental (Wallis, 2007).

I.2.1.3 Le Cortex Préfrontal dorso latéral

Le cortex préfrontal dorso-latéral est une région du cortex frontal, elle est le dernier secteur à se développer dans le cerveau humain. Le CPFdl n'est pas une structure anatomique mais une structure fonctionnelle. Chez l'humain, il a été observé que des lésions au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral CPFdl provoquent différents troubles comportementaux en relation avec la prise de décision. Cette région est considérée comme correspondant aux aires de Brodmann 9 et 46 chez l'humain (Robertson et al., 2001). Cependant, suivant une plus large définition, le CPFdl comprend les parties latérales des aires 9 – 12 de Brodmann, les aires 45, 46, et la partie supérieure de l'aire B47. Le CPFdl est connecté avec le cortex orbitofrontal et également avec plusieurs aires du cerveau notamment le thalamus duquel il reçoit des projections des neurones parvocellulaires de son noyau mediodorsal latéral. Le CPFdl est également en connexion avec l'hippocampe, les aires associatives primaires et secondaires incluant les aires temporales, pariétales et occipitales. Les neurones du CPFdl chez le primate non humain se distinguent par deux propriétés basiques, leur capacité à maintenir une activité de décharge en potentiel d'action durant des périodes et leur mémoire liée à la direction des actions (Funahashi et al., 1989; Procyk and Goldman-Rakic, 2006). Chez l'humain, lors

du test de classement de cartes du Wisconsin, les sujets doivent à la fois prendre en compte la dimension pertinente des stimuli sensoriels afin de prendre une décision appropriée mais également mettre à jour cette information à partir des résultats comportementaux. Les pathologies associées au CPFdl entraînent des déficits dans la performance de ce type de tâche (Stuss and Alexander, 2000). Les nombreuses études neurophysiologiques cherchant à établir le rôle de cette aire corticale ont décrit un lien avec la mémoire de travail (Levy and Goldman-Rakic, 2000) et le contrôle cognitif (Miller and Cohen, 2001). En effet, lors d'une tâche oculomotrice incluant des délais, l'activité de ces neurones est souvent modulée par les informations pertinentes (type et amplitude de la récompense) de l'essai durant la période de délai. Le codage de ces différentes informations dans la mémoire de travail influence donc l'activité de cette aire corticale bien que toutes ces données ne soient pas nécessaires pour réaliser la tâche avec succès (Leon and Shadlen, 1999; Kobayashi et al., 2002; Watanabe et al., 2002, 2005). Les études d'imagerie chez l'humain ont également rapporté que le CPFdl est influencé par la quantité de récompense monétaire (Pochon et al., 2002; Taylor et al., 2004). L'ensemble de ces résultats suggère donc que cette région cérébrale code les valeurs associées aux différents stimuli conditionnels durant les tâches motrices (Watanabe, 1990, 1992). Récemment, Amemori et Sawagushi (2006) ont rapporté que l'activité du CPFdl est en relation avec la fonction valeur de l'état de l'environnement et la fonction valeur de l'action. Dans cette étude, le codage neuronal en relation avec la récompense anticipée et celui en relation avec les réponses motrices restent entièrement distincts l'un de l'autre (2006). D'autre part, il a été montré que ces signaux en relation avec la récompense contribuent réellement aux processus décisionnels. En effet, chacun des signaux code systématiquement la fonction valeur qui est dynamiquement ajustée après chaque résultat comportemental suivant un choix (Barracough et al., 2004). Cela est

possible grâce aux signaux d'erreurs de prévision de récompense également observés dans le CPFdl chez le singe (Niki and Watanabe, 1979; Watanabe, 1990; Barraclough et al., 2004) et chez l'humain (Paulus et al., 2004; Dreher et al., 2006). Une étude utilisant une tâche d'apprentissage inverse qui nécessite l'association stimulus - récompense - action montrent des changements d'activité du CPFdl durant l'apprentissage. Elle révèle que son activité change au cours de l'acquisition de nouvelles contingences entre la récompense et les couples stimulus-action de manière plus lente que l'activité des neurones striataux. Il paraît donc vraisemblable de penser que les fonctions de valeur de l'action et de sélection de l'action optimale soient localisées dans d'autres régions cérébrales plus directement impliquées dans le contrôle des réponses motrices.

Le CPFdl participerait donc aux étapes de la prise de décision durant lesquelles les schémas de l'environnement (ou modèles) et stratégies comportementales associées sont maintenus et manipulés en mémoire pour faciliter la sélection de l'action adaptée.

I.2.1.4 Le cortex cingulaire

Le cortex cingulaire est une partie du cerveau située sur la partie médiane du cortex cérébral, au-dessus et le long du corps calleux. Le CC peut être divisé en deux parties : le cortex cingulaire antérieur (CCA), partie frontale, et le cortex cingulaire postérieur (CCP). Anatomiquement, chacune de ces parties peut être divisée en partie dorsale (CCAd et CCPd, respectivement aires 32 et 31 de Brodmann) et en partie ventrale (CCAv et CCPv, respectivement aire 24 et 23 de Brodmann). La portion dorsale du CCA maintient des connexions fortes avec le CPF latéral, le cortex pariétal ainsi que les aires motrices supplémentaire et prémotrice. Il joue un rôle dans la modulation de l'attention et

des fonctions exécutives, dans la motivation, dans la détection d'erreurs et dans la mémoire de travail. La partie ventrale du CCA est connectée à l'amygdale, au noyau accumbens, à l'hypothalamus, à l'hippocampe ou encore au cortex orbitofrontal. Le CCA contient des neurones qui modifient leur activité de décharge électrique en fonction d'informations nociceptives (Sikes and Vogt, 1992) ou d'informations liées à l'obtention d'une récompense (Niki and Watanabe, 1979; Shidara and Richmond, 2002; Ito et al., 2003). Le CCP est lui impliqué dans l'orientation topographique et la remémoration. De nombreuses études se sont intéressées au CCA afin de mieux comprendre son implication dans les mouvements oculaires (Olson et al., 1996), la localisation spatiale (Sutherland et al., 1988), l'apprentissage (Gabriel et al., 1980; Gabriel and Sparenborg, 1987) et par conséquent les mécanismes décisionnels. Dans leur étude, les auteurs rapportent un effet de la valeur anticipée de la récompense sur le gain des réponses neuronales spatio-sélectives (McCoy et al., 2003). Ainsi, plus la valeur motivationnelle est grande, plus la réponse motrice est caractérisée par de grandes variations de fréquence de décharge neuronale. Ces mêmes neurones montrent également un codage de l'erreur de prédiction de récompense lors d'une récompense ou lors de l'omission de cette dernière (McCoy et al., 2003). Cette région cérébrale est donc capable de représenter des valeurs positives, mais également négatives (Carter et al., 1998; Gehring and Willoughby, 2002; Yeung and Sanfey, 2004). Les neurones du cortex cingulaire mettent en relation la valeur motivationnelle avec l'oculomotricité. De récentes études ont rapporté que les neurones des champs oculaires supplémentaires du cortex préfrontal, avec qui les neurones du cortex cingulaire sont interconnectés, répondent également à la valeur motivationnelle associée aux mouvements oculaires (Amador et al., 2000; Stuphorn et al., 2000a).

Le CCA est une structure clé dans le système de contrôle exécutif du cerveau sous-jacent une prise de décision optimale (Kennerley et al., 2009). En étudiant, sur le

primate non-humain, les réponses des neurones aux alentours du temps du choix, il a été montré que les variables encodées par les neurones du CCAd étaient des variables majoritairement post-décisionnelles (Blanchard and Hayden, 2014). Cela laisse penser que le CCAd ne prendrait pas part à la comparaison des valeurs. En revanche le cerveau utiliserait ces variables pour surveiller et évaluer les décisions afin d'effectuer des ajustements. Cette étude confirme donc le rôle de “contrôleur” du CCAd à la fois pendant et après la phase de décision. Une approche théorique confirmée par des données expérimentales s'est intéressée plus particulièrement au rôle du CCAd dans les comportements de vérification (Khamassi et al., 2013; Procyk et al., 2014). Ces études ont montré que cette fonction évaluative du CCAd reposait sur des aires motrices précises et ont travaillé sur les relations entre le CCAd et le CPF latéral pour réguler les comportements décisionnels.

Les différentes aires du cortex préfrontal permettraient donc pour les plus antérieures (CCAd) de détecter les changements dans l'environnement et de mettre à jour les schémas construits dans le CPFdl. Les parties postérieures (CCP) estimerait les états de l'environnement de plus bas niveau au niveau sensorimoteur, notamment dans les mécanismes décisionnels oculomoteurs.

I.2.1.5 Le cortex pariétal

Le cortex pariétal (CP) est situé en arrière du lobe frontal, au-dessus des lobes temporal et occipital. Le CP peut se diviser en deux parties : le cortex pariétal antérieur, formé de l'aire B3 de Brodmann, et du cortex pariétal postérieur, constitué des aires B5, B7, B39 et B40. Au sein de ces deux dernières, il existe d'autres divisions telles que les aires intra-pariétales médiane (IPM), latérale (IPL), ventrale (IPV) et antérieure

(IPA). Le CP joue un rôle important dans l'intégration des informations issues des différentes modalités sensorielles (vision, toucher, audition) afin de fournir une image de l'ensemble de l'environnement. Cette région du cerveau est notamment impliquée dans la perception de l'espace et dans l'attention. Plus particulièrement, le cortex pariétal supérieur est impliqué dans la voie dorsale du système visuel et dans le contrôle visuo-moteur des mouvements, notamment des saccades oculaires. Au sein du cortex pariétal, le IPL a particulièrement été étudié. Cette région est un carrefour stratégique entre les structures impliquées dans la perception visuelle et celles participant à l'élaboration des commandes motrices nécessaires au déplacement des yeux. Elle reçoit en effet des informations provenant de différentes aires du traitement visuel et projette à son tour des informations vers l'aire motrice oculaire frontale et le colliculus supérieur (Blatt et al., 1990). Les études ont essentiellement été menées chez le primate non humain et montrent que dans le cortex pariétal, les neurones du IPL ont des propriétés visuelles (ils répondent à l'apparition d'un objet dans le champ récepteur) et des propriétés saccadiques (ils répondent avant et/ou pendant la réalisation d'une saccade vers une position particulière (Gnadt and Andersen, 1988; Colby et al., 1996; Shadlen and Newsome, 1996; Platt and Glimcher, 1997; Shadlen and Newsome, 2001)). Le IPL possède une représentation de l'espace contralatéral topographique mais avec une surreprésentation de l'espace central (Ben Hamed et al., 2001). Ces observations physiologiques et anatomiques suggèrent que cette aire corticale a un rôle important particulièrement dans les processus décisionnels visuo-moteurs. Elle pourrait en effet lier les sensations visuelles aux actions oculomotrices en encodant la valeur attendue des réponses possibles (Shadlen and Newsome, 1996; Platt and Glimcher, 1999). Dans une application neurophysiologique des théories économiques, Platt et Glimcher (1999) ont étudié les valeurs anticipées associées aux mouvements oculaires dans l'IPL. Lors de

tâches comportementales impliquant un choix libre entre deux cibles (1 et 2) associées à des valeurs différentes, ils montrent que l'activité de ces neurones du cortex pariétal est corrélée à la valeur du choix, c'est-à-dire le rapport [récompense de cible 1 / (récompense de cible 1 + récompense de cible 2)], lors de la période pré-mouvement (phase décisionnelle). A partir de ces résultats, ils concluent que les neurones de l'aire intra-pariétale latérale codent la valeur anticipée des mouvements oculaires potentiels. Il a également été montré que l'activité de ces neurones est systématiquement modulée par deux paramètres associés à la récompense anticipée (la quantité et la probabilité de l'obtenir) qui sont tous deux utilisés pour calculer la valeur associée à un mouvement spécifique (Glimcher, 2002).

En conclusion ces résultats renforcent l'hypothèse que **ces neurones signalent, au moins en partie, la valeur motivationnelle instantanée afin que le singe choisisse et exécute un mouvement oculaire particulier** (Gold and Shadlen, 2002).

1.2.2 Description anatomique et fonctionnelle des aires sous corticales impliquées dans les processus d'apprentissage et de prise de décision

L'importance des différentes aires corticales dans l'encodage des différents paramètres nécessaires à la prise de décision a été mise en évidence. Néanmoins, cet encodage est ensuite distribué au sein de réseaux sous-corticaux diffus. Parmi eux, les Ganglions de la Base (GB) ont fait l'objet de nombreuses études visant à souligner leur rôle crucial dans les mécanismes sous-tendant les processus de prise de décision et d'apprentissage. Les boucles cortex-GB reçoivent d'importantes projections neuromodulatrices en provenance d'une structure mésencéphalique dopaminergique, la substance noire compacte. Les travaux récents lui suggèrent un rôle clef dans les mécanismes d'apprentissage supportant les comportements décisionnels.

I.2.2.1 La substance noire compacte

La substance noire compacte (SNc) est constituée de neurones dopaminergiques de grandes tailles (Ehringer and Hornykiewicz, 1960). Elle reçoit de nombreuses afférences GABAergiques en provenance des striosomes striataux (Graybiel, 1990) et de la SNr (Tepper et al., 1995) ; des afférences glutamatergiques en provenance du NST (Chergui et al., 1994; Parent and Hazrati, 1995a), du cortex (Parent and Hazrati, 1995b) et du noyau pédonculo-pontin (Futami et al., 1995) ; des afférences cholinergiques du noyau pédonculo-pontin (Futami et al., 1995) à nouveau et enfin des afférences sérotoninergiques en provenance du raphé dorsal (Parent and Hazrati, 1995b; Dugast et al., 1998). En retour, la SNc projette massivement sur le striatum et plus faiblement sur le NST, le GPe et le GPi (Parent and Hazrati, 1995b; Bezard et al., 2001). Au niveau du striatum, la SNc connecte les neurones de façon diffuse au niveau, surtout, des neurones de projections striataux appelés neurones épineux de taille moyenne (NEMs) et des interneurones rapides. Si l'innervation de la dopamine semble topographiquement éparse et aspécifique, l'action de la dopamine dépend du type de récepteur auquel elle se lie (récepteurs de type D1 ou D2). Certains travaux montrent que ces deux types de récepteurs se différencient par une localisation sélective sur des NEMs différents. Les récepteurs de type D1 seraient présents à la surface des NEMs qui projettent sur la SNr et le GPi, alors que ceux de type D2 se trouveraient préférentiellement sur les NEMs innervant le GPe (Alexander and Crutcher, 1990). Certains auteurs ont diminué (Surmeier et al., 1996) ou réfuté (Aizman et al., 2000) l'importance de cette ségrégation, mais cette idée demeure globalement acceptée (Levesque and Parent, 2005b). Chez le singe, les neurones dopaminergiques répondent de façon synchronisée par une bouffée de PAs lors d'une récompense par exemple (Mirenowicz and Schultz, 1996). Ces neurones ont une

fréquence de décharge basale très faible (1-10 PAs/sec) et ne semblent pas répondre aux paramètres moteurs, contrairement aux autres noyaux des GB (Schultz et al., 1992). Le faible mode de décharge tonique de certains neurones de la SNc permet une libération continue de dopamine dans le striatum, ce qui va maintenir un équilibre entre les neurones projetant sur le GPi/SNr et ceux innervant le GPe. Lorsque les PAs sont groupés en bouffées, la dopamine libérée s'accumule partiellement dans l'espace extracellulaire (Benoit-Marand et al., 2000). Par la suite, cette accumulation permet la stimulation phasique des récepteurs de type D1 (Gonon, 1997).

I.2.2.2 Les Ganglions de la Base

Les GB sont un réseau complexe de noyaux sous-corticaux, en interaction avec les aires du cortex citées précédemment dans les aspects moteurs limbiques et associatifs des comportements décisionnels (Gerfen et al., 1990; Bolam et al., 2000). Ils se composent du striatum comprenant deux noyaux, le putamen et le noyau caudé. S'y ajoutent le noyau sous thalamique (NST) et le pallidum qui comprend une partie interne, le globus pallidus interne (GPi), et une partie externe, le globus pallidus externe (GPe). Ces structures sont composées de populations neuronales dont l'organisation et les propriétés électrophysiologiques diffèrent. Ces particularités ainsi que l'architecture du réseau leur attribuent des fonctions spécifiques au sein de celui-ci.

I.2.2.2.1 Le Striatum

Le striatum (regroupant le noyau caudé et le putamen) est une des structures de la boucle extra-pyramidale. Ce noyau est considéré comme la principale voie d'entrée du

réseau des GB où converge un grand nombre d'afférences issues des régions corticales impliquées dans le traitement des informations limbiques, associatives et motrices. La diversité cellulaire du striatum est relativement bien décrite. Deux grandes populations neuronales sont ainsi rapportées : les neurones de projection ou neurones épineux moyens (NEMs) et les interneurones. Ces deux populations ont pu être distinguées selon des critères morphologiques, neurochimiques et électrophysiologiques.

1.2.2.2.1.1 Les Neurones de projection striataux

Les NEMs striataux représentent plus de 95 % de la population striatale totale (Dimova et al., 1980; Groves, 1983; Kita and Kitai, 1988; Rymar et al., 2004). Ils sont souvent appelés « neurones épineux de taille moyenne » en raison de leurs nombreuses épines dendritiques (Preston et al., 1980; Wilson and Groves, 1980). Ces neurones contiennent tous de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), co-expriment différents neuropeptides (substance P, dynorphines et enképhalines, entre autres) et sont distribués de manière homogène dans le striatum. Ils sont répartis de telle sorte qu'on ne distingue aucune organisation cytoarchitecturale comparable à l'organisation lamellaire du cortex. L'analyse morphologique montre qu'ils possèdent un corps cellulaire d'environ 10-20 μm de diamètre, duquel divergent 7 à 10 dendrites primaires. Les dendrites d'un neurone s'étendent sur une aire d'environ 200 μm de diamètre et sont fortement recouvertes d'épines, cibles principales des afférences corticales (Wilson and Groves, 1980). Les NEMs émettent des collatérales d'axones confinées dans le striatum (Preston et al., 1980; Wilson and Groves, 1980; Somogyi et al., 1981). Ces collatérales contactent les dendrites distales des NEMs voisins formant ainsi des synapses inhibitrices puisque ces cellules sont GABAergiques (Bolam et al., 1983; Kita and Kitai, 1988). L'analyse de l'organisation somato-dendritique des NEMs est homogène et ne permet pas

l'identification de différentes sous-populations. Cependant, ces neurones peuvent être dissociés en trois classes cellulaires. La première classe exprime majoritairement de la substance P et de la dynorphine et projette sur les neurones du GPi et de la SNr (Albin et al., 1989; Gerfen et al., 1990). La deuxième classe exprime majoritairement des enképhalines et projette sur le GPe. Ces deux populations neuronales sont indiscernables sur le plan anatomique et topographique (Feger and Crossman, 1984; Gerfen and Young, 1988). De plus, l'analyse des connexions synaptiques montre que ces neurones possèdent des interconnexions via leurs collatérales (Yung et al., 1996). La troisième classe cellulaire produit de la substance P et de la dynorphine, en plus du GABA, et projette sur la SNc. Cette population est topographiquement isolée des deux autres au sein de zones striatales appelées striosomes (Gerfen et al., 1990; Flaherty and Graybiel, 1994; Graybiel et al., 1994). Les striosomes (ou "patches" chez le rat) correspondent aux îlots neuronaux qui, au cours du développement, reçoivent plus précocement une innervation dopaminergique et achèvent plus tôt leur maturation (Graybiel and Ragsdale, 1978; Gerfen, 1984). Chez l'adulte, les striosomes représentent 10 à 20 % du volume striatal total et sont organisés en labyrinthes tridimensionnels enchâssés dans la matrice, le second compartiment du striatum (Desban et al., 1989). Le compartiment striosomal est caractérisé par une faible activité acétylcholinestérase, une forte concentration en neuropeptides (enképhaline et substance P) et en récepteur opiacé de type *mu* (Graybiel et al., 1981; Gerfen, 1984, 1985). La matrice représente, quant à elle, 80 à 90 % du volume striatal et est caractérisée par une forte concentration en somatostatine et en calbindine (Graybiel, 1990; Gerfen, 1992). Ces neurotransmetteurs, neuromodulateurs et récepteurs sont différemment répartis entre les deux compartiments du noyau. Cependant, il faut bien souligner qu'en aucun cas cette compartimentation histochimique n'est absolue car

tous ces marqueurs sont présents dans tout le striatum et donc ceci ne correspond qu'à une prédominance pour l'un ou l'autre des compartiments.

Les NEMs présentent une fréquence de décharge spontanée basse, généralement inférieure à 1 potentiel d'action (PA) par seconde. Des enregistrements intracellulaires effectués chez le rongeur anesthésié ont montré que ces neurones présentent un potentiel membranaire de repos hyperpolarisé (*état bas*) interrompu par de robustes épisodes de dépolarisation (*état haut*) (Hull et al., 1970; Wilson and Groves, 1981; Calabresi et al., 1990a; Calabresi et al., 1990b). Les *états hauts* sont provoqués par des entrées corticales excitatrices concomitantes (Wilson et al., 1983; Wilson, 1993; Kasanetz et al., 2006). C'est seulement au cours de ces *états hauts* que les NEMs émettent des PAs. De ce fait, ils sont considérés comme des épisodes permissifs en dehors desquels les neurones ne seraient pas capables de recevoir ou d'émettre des informations (O'Donnell and Grace, 1995; Stern et al., 1998). Chez l'animal vigile, ces neurones présentent principalement des épisodes de décharge phasique en réponse à certains événements comportementaux (DeLong, 1972). Ces décharges phasiques correspondent très vraisemblablement aux *états hauts* transitoires du potentiel de membrane. Les NEMs reçoivent de nombreuses connexions synaptiques excitatrices convergentes, principalement de régions corticales très étendues. Le nombre de synapses formées par un neurone cortico-strié sur un NEM est relativement faible (Kincaid et al., 1998). Etant donnée la faible excitabilité des NEMs, l'organisation spatiale et temporelle des multiples entrées synaptiques est essentielle pour amener les NEMs à décharger.

1.2.2.2.1.2 Les Interneurones

Les interneurones du striatum représentent moins de 5 % de la population striatale chez le rat (Kawaguchi et al., 1995; Rymar et al., 2004) et 23 % chez l'humain et le

primate non-humain (Graveland and DiFiglia, 1985; Wu and Parent, 2000). Ils sont caractérisés par leur aspect peu ou pas épineux et présentent une importante variété morphologique et neurochimique. Selon ces critères, deux classes majeures ont été identifiées. La première regroupe des interneurons cholinergiques (Bolam et al., 1984; Wilson et al., 1990; Kawaguchi, 1992, 1993) et la seconde correspond à des interneurons GABAergiques (Kawaguchi, 1993; Kita, 1993). La classe des interneurons GABAergiques se divise en trois sous-types. Deux sous-types de ces interneurons expriment des protéines de liaison au calcium (la parvalbumine ou la calrétinine) et le troisième comprend des cellules qui expriment deux neuropeptides (la somatostatine et le neuropeptide Y) et certaines enzymes telles que celles permettant la synthèse de l'oxyde nitrique (Kawaguchi et al., 1995). La dénomination des interneurons a été effectuée également selon des critères électrophysiologiques. Les interneurons cholinergiques sont couramment décrits comme étant les neurones à décharge tonique (NT). Leurs afférences excitatrices proviennent du cortex et du thalamus (Lapper and Bolam, 1992). Ces interneurons reçoivent des collatérales GABAergiques des NEMs ainsi qu'une innervation dopaminergique de la SNc (Parent and Hazrati, 1995b). Leur patron de décharge spontanée est caractérisé par une activité tonique entre 2-10 PA/sec (Kimura et al., 1984; Wilson et al., 1990; Mallet et al., 2005). Les interneurons GABAergiques positifs pour la parvalbumine sont appelés interneurons rapides (anglo-saxon : "FSI : *fast spiking interneurons*") en raison de leurs PAs très brefs (Kawaguchi, 1993) et ceux exprimant la calrétinine (Bennett and Bolam, 1993) sont considérés comme étant les neurones à bas seuil de décharge (anglo-saxon : LTS pour "*Low Threshold Spike*"). Le dernier sous-type d'interneurons correspond aux neurones à plateau de dépolarisation (anglo-saxon : PLTS pour "*Persistent depolarisation Low-Threshold Spike*") (Kawaguchi et al., 1995; Kawaguchi et al., 1997). Parmi les

interneurones GABAergiques, les interneurones rapides sont de loin la population la plus nombreuse et, de fait, la plus étudiée. C'est dans le striatum latéral que leur densité est la plus importante (Kita, 1993). Les interneurones rapides reçoivent de nombreuses entrées corticales excitatrices (Ramanathan et al., 2002) et quelques entrées thalamiques (Rudkin and Sadikot, 1999; Ichinohe et al., 2001). Des afférences dopaminergiques issues de la SNc (Parent and Hazrati, 1995b) ainsi que des connexions avec les interneurones cholinergiques striataux sont également observées (Chang and Kita, 1992). Une innervation GABAergique provenant des NEMs (Tepper and Bolam, 2004) ou d'autres interneurones rapides (Ramanathan et al., 2002) est également décrite. Il est à noter que ces interneurones sont couplés électriquement par des jonctions serrées (Koos and Tepper, 1999). Leur fréquence de décharge spontanée est comprise entre 1 et 10 PA/sec et leur réponse (à un événement ou à une stimulation) est caractérisée par des bouffées de PAs à haute fréquence (Mallet et al., 2005). Les différentes classes d'interneurones présentent donc, des connectivités et des propriétés spécifiques, qui influencent différemment l'activité des NEMs. L'organisation complexe des interconnexions entre NEMs et interneurones implique l'existence de microcircuits traitant les informations qui arrivent au niveau du striatum, et dans lesquels chaque type d'interneurones a probablement une fonction particulière.

1.2.2.2.1.3 Afférences striatales

Le striatum reçoit une innervation dense provenant de nombreuses structures cérébrales. Dans ce paragraphe, les deux principales afférences de cette structure vont être détaillées : celles d'origine corticale et les afférences dopaminergiques. Il est également à noter que le striatum reçoit aussi des afférences sérotoninergiques du raphé dorsal (Soghomonian et al., 1989), glutamatergiques du thalamus (Smith et al., 2004), de

l'amygdale (McDonald, 1991) et du NST (Smith et al., 1990) et GABAergiques du GP (Bolam and Smith, 1992).

La principale source d'afférences reçues au niveau du striatum correspond à des entrées glutamatergiques excitatrices de toutes les aires du cortex cérébral, exception faite des aires primaires visuelles et auditives (Kemp and Powell, 1970). Chez le primate, les cortex sensori-moteur, moteur et pré-moteur projettent de manière somatotopique sur la région post-commissurale du putamen (Liles and Updyke, 1985; Flaherty and Graybiel, 1991, 1993). Les aires corticales associatives projettent sur le noyau caudé et le putamen rostral (Goldman and Nauta, 1977; Selemon and Goldman-Rakic, 1985; Yeterian and Pandya, 1991), tandis que le cortex limbique innerve préférentiellement le striatum ventral (Kunishio and Haber, 1994; Haber et al., 1995).

Le striatum reçoit également d'importantes afférences neuromodulatrices de la part de la SNc. Les entrées dopaminergiques sont organisées de manière topographique : la SNc innerve essentiellement le striatum dorsal tandis que l'aire tegmentale ventrale projette sur le striatum médian et ventral (Lindvall and Bjorklund, 1978). L'afférence dopaminergique principale du striatum provient de la SNc. Les contacts synaptiques dopaminergiques sont en général des synapses "en passant" où chaque axone peut établir plusieurs synapses avec plusieurs dendrites au sein de la même région striatale (Groves et al., 1994). Ces terminaisons synaptiques sont localisées principalement sur le bord des épines dendritiques des NEMs (**Figure 7**), alors que c'est au niveau de la tête de ces mêmes épines que se font les contacts excitateurs corticaux (Bouyer et al., 1984; Freund et al., 1984). Cette organisation anatomique du système dopaminergique est à la base de la fonction modulatrice complexe de la dopamine dans le striatum. En effet, même si la dopamine peut agir directement sur le potentiel de membrane de certains neurones, le rôle fonctionnel principal de la dopamine est de réguler les afférences glutamatergiques

(Nieoullon and Kerkerian-Le Goff, 1992; West et al., 2003). Cette régulation peut se faire directement au niveau postsynaptique sur le neurone cible, ou sur les terminaisons glutamatergiques présynaptiques. De plus, de nombreux arguments suggèrent que la dopamine, libérée au niveau des synapses, a des effets extra-synaptiques qui nécessitent une diffusion de la dopamine dans l'espace extracellulaire (Gonon, 1997; Zoli et al., 1998). Ceci est renforcé par le fait que la majorité des récepteurs dopaminergiques du striatum est localisée de manière extra-synaptique (Yung et al., 1995; Caille et al., 1996).

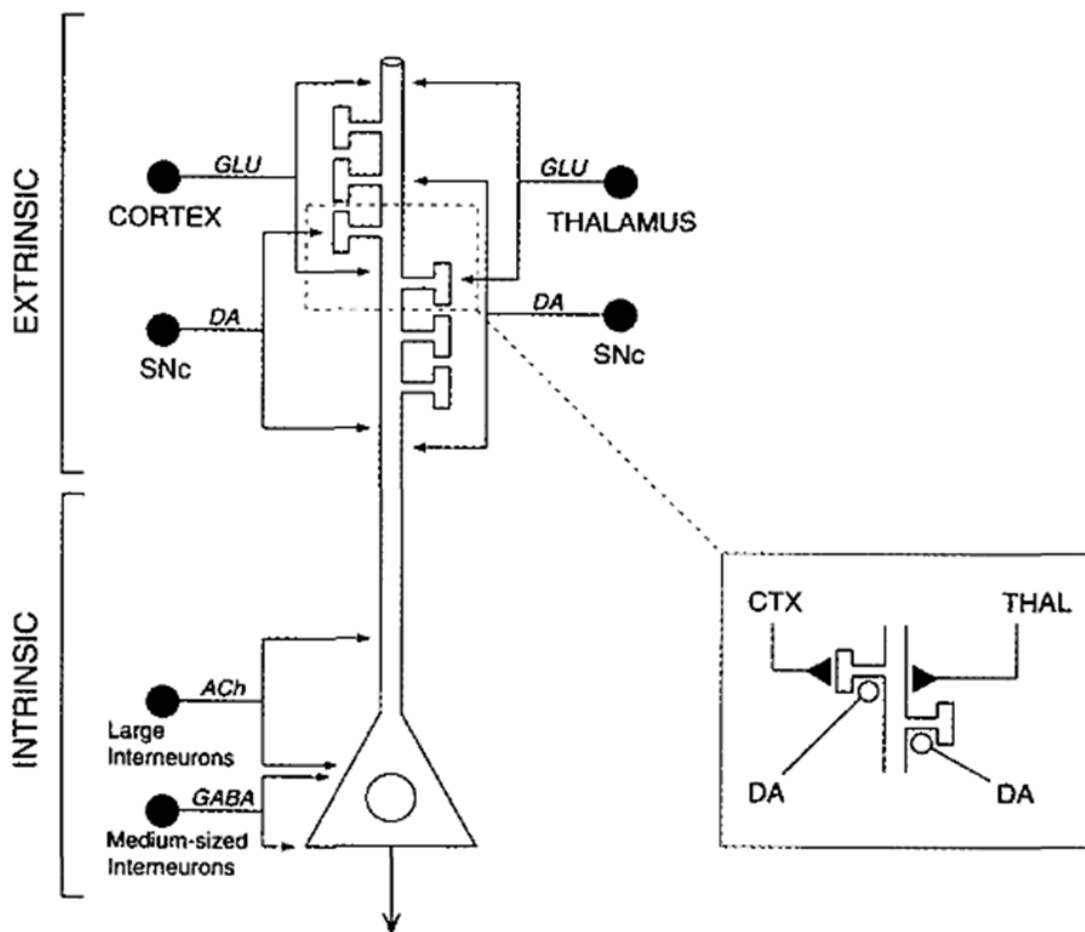


Figure 7 : Représentation schématique de l'organisation synaptique des afférences sur les NP (d'après Parent and Hazrati, 1995a). Les entrées extrinsèques du striatum contactent préférentiellement les parties distales de l'arborisation dendritique des NEMs tandis que les entrées intrinsèques du striatum contactent plutôt le domaine somato-dendritique. L'insert illustre

la position cruciale des synapses dopaminergiques sur le cou des épines recevant sur leur tête des connexions corticales. Les terminaisons thalamo-striatales contactent préférentiellement le corps des dendrites. *ACh* acétylcholine, *CTX* cortex, *DA* dopamine, *GLU* glutamate, *SNc* substance noire compacte, *THAL* thalamus.

1.2.2.2.1.4 Effets dopaminergiques

Les effets de la dopamine sur les NEMs sont complexes et source de débats. Ceci est en partie dû au fait que la dopamine ne change pas le potentiel membranaire de repos mais affecte de nombreuses conductances voltages-dépendantes (Nicola et al., 2000), et module les entrées synaptiques excitatrices et inhibitrices, à la fois en pré- et en post-synaptique (Nieoullon and Kerkerian-Le Goff, 1992). L'action de la dopamine sur les neurones dépend du type de récepteur. Il existe deux grandes familles de récepteurs dopaminergiques (RD) : le type D1 (RD1 et RD5) et le type D2 (RD2, RD3 et RD4). En ce qui concerne les récepteurs de type D2, le point de vue dominant est que leur stimulation inhibe l'activité des NEMs (Cepeda et al., 1993; Levine et al., 1996b; Levine et al., 1996a). De plus, certaines terminaisons cortico-striées sont équipées d'un récepteur D2 qui inhibe la libération de dopamine (Bamford et al., 2004). La transmission dopaminergique mise en jeu par les récepteurs de type D1 est plus controversée. Plusieurs études utilisant des approches *in vivo* ont suggéré que la libération endogène de DA exerce, via les récepteurs de type D1, une influence facilitatrice sur les NEMs (Gonon, 1997; West and Grace, 2002). Cependant, d'autres auteurs ont défendu le point de vue opposé (Kiyatkin and Rebec, 1999). Les études *in vivo* et *in vitro* utilisant de la dopamine exogène et des agonistes D1 ont montré une facilitation induite par la stimulation des RD1 (Pierce and Rebec, 1995; Levine et al., 1996b; Levine et al., 1996a) ou ont, au contraire, montré une inhibition de l'excitabilité des NEMs (Calabresi et al., 1987; Xu et

al., 1994). Des effets opposés ont aussi été rapportés selon la concentration de dopamine appliquée (Hu and Wang, 1988). Les travaux d'Hernandez et Lopez (1997) montrent que l'activation des RD1 peut à la fois inhiber ou augmenter l'excitabilité des NEMs selon l'état initial de polarisation du neurone. Ceci a conduit à suggérer que l'action de la dopamine sur les NEMs serait d'augmenter le rapport signal/bruit et de fixer le seuil de réponse de ces derniers (Pierce and Rebec, 1995; Nicola et al., 2000; O'Donnell, 2003; Nicola et al., 2004). En d'autres termes, les neurones actifs pendant un comportement moteur par exemple, seraient excités par la dopamine tandis que les neurones silencieux durant ce même événement seraient inhibés.

1.2.2.2.1.6 Interactions intra-striatales

Les NEMs et les interneurones striataux interagissent dans le cadre d'un réseau intrinsèque à ce noyau. L'activité de ce réseau va définir et modeler la réponse aux excitations provenant du cortex et également du thalamus (Kawaguchi, 1993; Tepper et al., 2004). Au centre de cette architecture cellulaire, les NEMs reçoivent et transmettent les informations corticales émises. Ces neurones jouent simultanément les rôles de récepteur, d'intégrateur et de transmetteur dans le striatum et sont donc d'une importance cruciale quant à la transmission du signal cortical. Ils sont sous l'influence d'une forte inhibition (Koos and Tepper, 1999; Mallet et al., 2005) en provenance des interneurones rapides (les interneurones rapides). Les NEMs émettent de nombreuses collatérales sur ces interneurones rapides et les autres NEMs (Kawaguchi et al., 1990) mais l'inhibition qui devrait en découler est difficilement détectable. Un rôle plus subtil dans le contrôle de l'activité striatale serait donc attribué aux collatérales (Plenz, 2003). D'autre part, ce réseau GABAergique est également sous l'influence de deux neuromodulateurs qui agissent en synergie (Wang et al., 2006), l'acétylcholine des interneurones striataux et la dopamine issue de la SNc (**Figure 8**).

Les NTs, en raison de leur activité tonique, libèrent en continu de l'acétylcholine dans le striatum. Ce neurotransmetteur agit sur les circuits striataux et ses effets sont complexes et parfois même antagonistes. L'acétylcholine module l'excitabilité générale des NEMs en agissant sur la dépendance au voltage, la cinétique et la conductance de différents canaux potassiques, calciques et sodiques (Akins et al., 1990; Plenz and Aertsen, 1996; Galarraga et al., 1999). Ces interneurones ont également des effets sur la transmission cortico-striée et la plasticité synaptique striatale (Calabresi et al., 2000). Ils présentent des réponses caractéristiques consistant en une pause de leur activité de décharge tonique, qui peut durer 300 ms, et celle-ci se synchronise à travers une grande proportion de NTs lors d'évènements comportementaux (Aosaki et al., 1995). De plus, ces cellules peuvent contrôler l'activité d'autres interneurones tels que les interneurones rapides (Koos and Tepper, 2002). Les effets induits par les NTs sont à mettre en synergie avec ceux provoqués par la dopamine. En effet, les neurones dopaminergiques sont à la fois connectés aux NEMs et aux interneurones (Kubota et al., 1987). De cette architecture neuronale, une hypothèse fonctionnelle a pu être proposée (Morris et al., 2004). Selon cette dernière, le signal cholinergique marquant une pause informerait le striatum sur le "quand" traiter l'information, le signal dopaminergique permettrait de savoir "comment", et la nature de l'activité cortico-striatale définirait le "type" d'information.

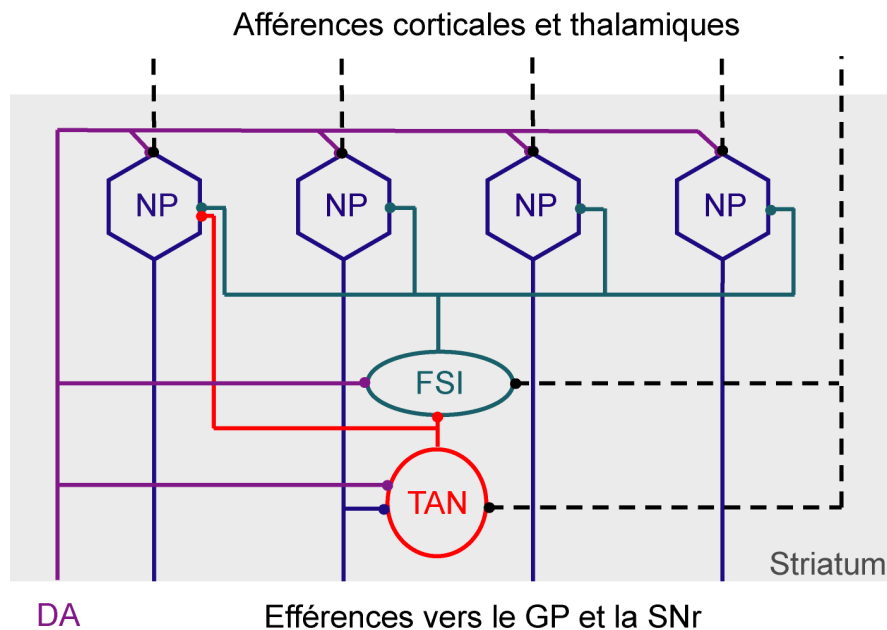


Figure 8 : Représentation schématique de l'organisation intra-striatale (d'après Kimura et al., 2003). Les neurones de projection (NP sur la figure), les interneurones cholinergiques (TAN), ainsi que les interneurones GABAergiques (interneurones rapides) constituent un réseau fonctionnel crucial quant à la transmission du signal cortical. Cette architecture complexe est enrichie par un large réseau de collatérales.

I.2.2.2.2 Le Noyau Sous-Thalamique

Le NST, deuxième structure d'entrée des GB, contient majoritairement des neurones glutamatergiques (Smith and Parent, 1988) et un faible pourcentage d'interneurones supposés être GABAergiques chez le primate (Pearson et al., 1985; Levesque and Parent, 2005a). La plupart des neurones de cette structure déchargent de façon tonique avec une fréquence d'activité autour de 20-30 PAs/sec (Georgopoulos et al., 1983; DeLong et al., 1985; Wichmann et al., 1994a, b). Le NST reçoit des afférences en provenance du cortex moteur primaire (MI), des cortex prémoteur et supplémentaire moteur et des aires visuelles frontales (Fujimoto and Kita, 1993). Bien que les projections cortico-subthalamiques soient topographiquement organisées (Monakow et al., 1978), les dendrites des neurones du NST s'étendent sur 1200 μm ce qui induit une convergence

très importante des afférences (Yelnik and Percheron, 1979). Par ailleurs, ce noyau reçoit des afférences GABAergiques du GPe (Parent and Hazrati, 1995a), des afférences glutamatergiques du noyau parafasciculaire (Mouroux et al., 1997) et enfin des afférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et de la SNc (Hassani et al., 1997). Le NST projette en retour vers le GPe et vers les structures de sortie du réseau des GB, le GPi et la SNr (Parent and Hazrati, 1995a). **La majorité des réponses enregistrées dans cette structure sont mises en relation avec des événements moteurs. Cependant quelques-unes le sont aussi avec des fonctions motivationnelles et cognitives, telles que l'obtention de la récompense (Baunez et al., 2002; Baunez et al., 2005; Darbaky et al., 2005).**

I.2.2.2.3 Le Globus Pallidus externe

Le GPe reçoit la majorité de ses afférences du striatum et du NST, et se projette sur le NST, le GPi et la SNr. Le GPe reçoit des afférences GABAergiques inhibitrices du striatum et glutamatergiques activatrices en provenance du NST. Ces afférences striatales sont concentrées alors que les afférences sous-thalamiques sont relativement diffuses (Parent and Hazrati, 1993). Les projections du GPe sont GABAergiques inhibitrices vers le NST, le GPe et la SNr (Bolam and Smith, 1992). Des études électrophysiologiques réalisées chez le primate (DeLong, 1971; Arkadir et al., 2004; Elias et al., 2007) rapportent qu'une grande majorité des neurones du GPe présente une fréquence de décharge élevée (55 PA/sec selon Elias et al., 2007). Il est montré également que ces neurones ont un patron d'activité tonique entrecoupé de pauses caractéristiques de 620 msec en moyenne (Elias et al., 2007). La présence de pauses est donc considérée comme étant la signature électrophysiologique de ce noyau (Arkadir et al., 2004; Galvan et al., 2005). L'origine de ce patron d'activité reste discutée mais il est observé que la

probabilité d'apparition des pauses dans le GPe est inversement proportionnelle au degré d'activité motrice du singe (Elias et al., 2007). Les réponses phasiques de ces neurones ont été mises en relation avec des paramètres moteurs et des informations cognitives ou limbiques (Arkadir et al., 2004).

I.2.2.2.4 Le Globus Pallidus interne

Le GPi constitue la structure de sortie principale du réseau des GB. Cette structure est constituée de 10^5 cellules de tailles moyennes, volontiers fusiformes, plus rarement arrondies ou polygonales. Les dendrites, longues et assez épaisses, ne présentent pas ou peu d'épines ; l'arborisation des dendrites terminales s'inscrit de façon caractéristique dans un espace discoïdal assez vaste, parallèle au bord latéral du pallidum (Percheron et al., 1984; Yelnik et al., 1984). Ces cellules sont toutes des neurones de projection GABAergiques. Les fibres afférentes au GPi sont issues pour l'essentiel du striatum, du NST et du GPe. Les afférences issues du NST sont glutamatergiques alors que pour les autres, elles sont GABAergiques (Parent and Hazrati, 1995b, a). Elles se distribuent de façon extrêmement précise sur le plan topographique (Parent and Hazrati, 1993). De façon largement minoritaire, d'autres afférences viennent du tronc cérébral (SNc, noyau dorsal du raphé et noyau pédoculopontin) et du thalamus (complexe centre médian-noyau parafasciculaire). Les afférences striatales font des contacts en passant avant d'envelopper un seul neurone avec une terminaison dense (Parent and Hazrati, 1993). Les neurones du NST enveloppent les corps cellulaires et les dendrites de plusieurs neurones (Parent and Hazrati, 1993). L'étude des connexions réciproques entre les deux segments du pallidum (Hazrati et al., 1990) a montré que dans le GPi, les fibres issues du GPe s'arborescent "en panier" autour du soma et des dendrites primaires des neurones pallidaux.

Différentes études électrophysiologiques ont montré que la ségrégation entre circuit sensori-moteur et circuit associatif est globalement respectée au niveau des projections striato-pallidales. Les neurones activés par un mouvement passif d'un membre sont localisés aux deux tiers ventrolatéraux du GPi où ils ont une organisation somatotopique (DeLong et al., 1985; Filion et al., 1988). Par ailleurs, les neurones du GPi qui répondent exclusivement à la stimulation du putamen sont situés dans une vaste zone ventrolatérale, tandis que ceux qui répondent exclusivement à la stimulation du noyau caudé en occupent la région dorsomédiane (Tremblay and Filion, 1989). La géométrie tridimensionnelle, la taille et l'orientation de l'arborisation dendritique des neurones du GPi laissent penser qu'il existe un certain degré de convergence entre les afférences sensori-motrices et associatives. Chez le primate, la majorité des fibres efférentes du GPi sont des fibres pallido-thalamiques. Ces fibres se distribuent principalement au complexe centre médian - noyau parafasciculaire (CM-Pf) ainsi qu'aux noyaux ventraux (VApc, VLo et VLm). Les premières sont en majorité issues du "pallidum sensori-moteur", c'est-à-dire de neurones situés dans la zone de projection du putamen. Les secondes naissent de tout le pallidum interne. Les données anatomiques et électrophysiologiques montrent que de nombreuses fibres qui se terminent dans le complexe CM-Pf sont des collatérales d'axone de fibres arrivant dans les noyaux ventraux (Harnois and Filion, 1982; Parent and De Bellefeuille, 1983; Fenelon et al., 1990). A noter que de nombreux neurones pallidaux sont des neurones "branchés" qui se projettent à la fois sur le thalamus et le tronc cérébral.

Les neurones du GPi déchargent toniquement à 60-80 PAs/sec chez le primate non-humain au repos (DeLong, 1971, 1972; Delong et al., 1984; Filion and Tremblay, 1991). Dans des proportions similaires, ces neurones présentent des patrons de décharge réguliers, irréguliers ou en bouffées (Filion and Tremblay, 1991; Boraud et al., 1998;

Wichmann et al., 1999; Boraud et al., 2001). L'activité des neurones dorsolatéraux du GPi est modifiée par des mouvements actifs ou passifs des membres contralatéraux (Anderson and Horak, 1985). Des études effectuées chez le singe, lors de tâches motrices dans deux dimensions, ont rapporté qu'entre 60 et 90 % des neurones du GPi déchargent en relation avec la direction (Mink, 1996). Environ 70% des neurones répondant au mouvement augmentent leur fréquence de décharge et 30% la diminue (Anderson and Horak, 1985; Brotchie et al., 1991; Mink and Thach, 1991; Turner and Anderson, 1997; Boraud et al., 2000). De plus, l'amplitude de ces variations est modulée selon le choix de l'orientation du geste. En effet, la variation de décharge est plus importante lorsque le mouvement est effectué dans la direction préférentielle du neurone (Turner and Anderson, 1997). Réciproquement, la modification de l'activité de la cellule pallidale est la moins importante lorsque le mouvement est réalisé à l'opposé de la direction préférentielle. Les courbes d'accord (**Figure 9**) représentant le codage directionnel dans le pallidum suivent une fonction sinusoïdale : $y = a + g \cdot \cos(\theta - \theta_0)$, où θ est la direction de la cible, a est l'activité neuronale contrôle, g est le gain du codage, et θ_0 est la direction préférentielle du neurone.

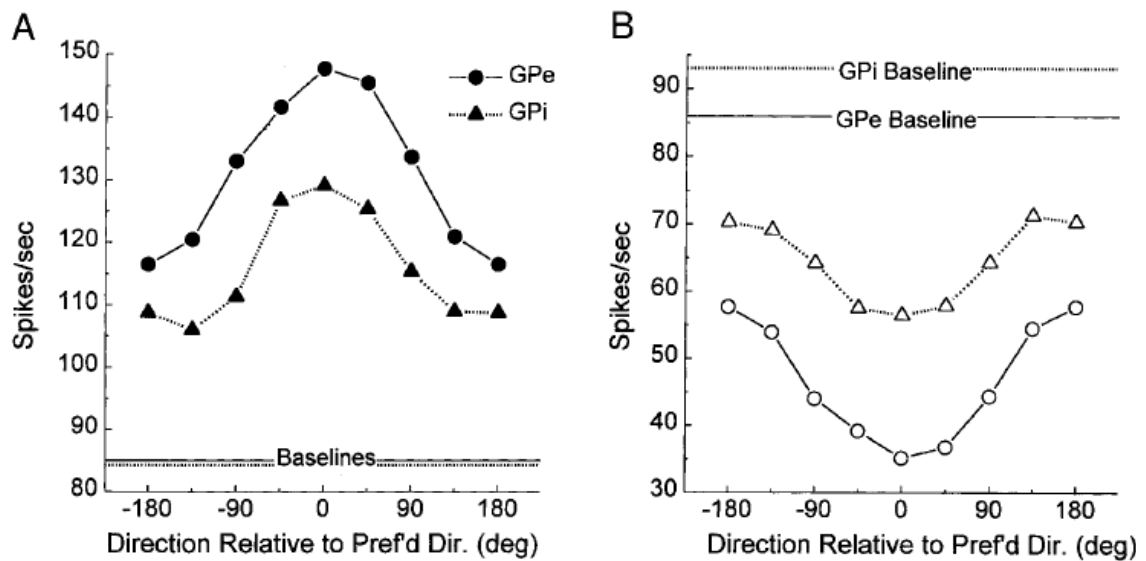


Figure 9 : Courbes d'accord directionnelles moyennes pour les neurones du GPe (cercles) et du GPi (triangles) qui codent la direction du mouvement avec des augmentations (A) ou avec des inhibitions (B) d'activité (D'après Turner and Anderson, 1997). Les courbes d'accord réalisées pour chaque neurone sont centrées sur leur direction préférentielle (0°) afin de calculer les variations moyennes de la fréquence de décharge. La direction préférentielle étant la direction pour laquelle le neurone présente les plus grandes variations d'activité.

D'autres paramètres moteurs tels que la force du mouvement (Spraker et al., 2007), son amplitude et sa vitesse ont également été étudiés (Turner and Anderson, 1997). Nous avons volontairement choisi de développer le cas de la sélectivité spatiale, la direction étant un paramètre facilement manipulable.

Les analyses de mouvements réalisés durant une tâche comportementale ont montré que la majorité des neurones du GPi modifie leur activité pas seulement après les neurones du cortex moteur (DeLong et al., 1984), mais aussi 80-100 ms après le début de l'activité musculaire (Anderson and Horak, 1985; Brothie et al., 1991; Mink and Thach, 1991; Boraud et al., 2000) et environ 10 ms après le début du mouvement (Georgopoulos et al., 1983). Ces résultats ont cependant été collectés avec différentes espèces de singe et avec différents paradigmes comportementaux, et donc, doivent être comparés avec précaution.

I.2.2.2.5 La Substance Noire réticulée

La SNr contient des neurones GABAergiques. Elle reçoit des afférences GABAergiques du striatum (Parent and Hazrati, 1995b) et du GP (Smith and Bolam, 1989; Bevan et al., 1996) et glutamatergiques du NST (Parent and Hazrati, 1995a). La SNr, fortement similaire au GPi, projette sur les noyaux moteurs thalamiques (Deniau and Chevalier, 1985), le noyau réticulé (Pare et al., 1990; Tsumori et al., 2002), le noyau parafasciculaire (Tsumori et al., 2002), le colliculus supérieur (Chevalier et al., 1981) et la SNc (Mailly et al., 2003). Les neurones de la SNr déchargent selon un mode régulier ou irrégulier avec des fréquences de décharge allant de 30 à 100 PA/s chez le primate (Hikosaka and Wurtz, 1983; Wichmann and Kliem, 2004). Chez le singe, la SNr a principalement été étudiée pour son implication dans le système oculomoteur (Hikosaka and Wurtz, 1983), alors que chez le rat, elle constitue la principale structure de sortie des GB (Parent and Hazrati, 1995b).

I.3 Physiologie et Pathophysiologie de la boucle cortico-sous-corticale

I.3.1 Organisation fonctionnelle du réseau des ganglions de la base

Sur les bases de données anatomiques, pharmacologiques et physiologiques obtenues chez l'animal et chez l'homme, un modèle d'organisation interne des GB comprenant deux circuits parallèles a initialement été proposé par Albin et collaborateurs en 1989. Repris par Alexander et Crutcher (1990), et considéré comme le modèle de référence de l'organisation des GB, il fournit une explication concernant le contrôle du mouvement au sein de ce réseau à l'état normal.

Selon le modèle proposé par Albin et collaborateurs (1989), le striatum, qui reçoit une afférence excitatrice massive de l'ensemble du cortex, constitue l'entrée du circuit des GB (**Figure 10**). Il est connecté aux structures de sortie, le GPi et la SNr, par l'intermédiaire de deux voies dites 'directe' et 'indirecte'. La voie directe, mono-synaptique et inhibitrice, est composée de neurones striataux GABAergiques qui colocalisent la substance P et/ou la dynorphine et qui projettent directement sur les structures de sortie. La voie indirecte, poly-synaptique, est globalement excitatrice puisque composée de deux connexions inhibitrices et une excitatrice. La première connexion est représentée par les neurones striataux, exprimant le GABA et les enképhalines, qui projettent sur le GPe. La seconde connexion se fait par la projection des neurones GABAergiques pallidaux sur le NST. Enfin, la dernière connexion correspond à la projection des neurones glutamatergiques du NST sur les structures de sortie. Ces structures envoient ensuite des projections GABAergiques inhibitrices sur le thalamus qui exercent un effet exciteur sur le cortex cérébral, activant les sorties motrices. Selon ce schéma d'organisation, les propriétés fonctionnelles du double circuit direct-indirect proviennent des influences opposées que possède chaque voie sur les structures de sortie du réseau. Ainsi, l'activation de la voie directe, qui inhibe les structures de sortie des GB, a un effet permissif sur l'expression des activités corticales. Ce processus de désinhibition est considéré comme central dans la physiologie des GB et participerait à l'initiation du mouvement. A l'inverse, la mise en jeu de la voie indirecte aurait un effet répressur sur l'expression des programmes moteurs par renforcement de l'inhibition des voies thalamo-corticales. En condition physiologique, il s'établirait donc au niveau des structures de sortie des GB, un équilibre subtil entre l'action inhibitrice de la voie directe et l'action excitatrice de la voie indirecte. Cet équilibre est sous le contrôle des neurones dopaminergiques de la SNc.

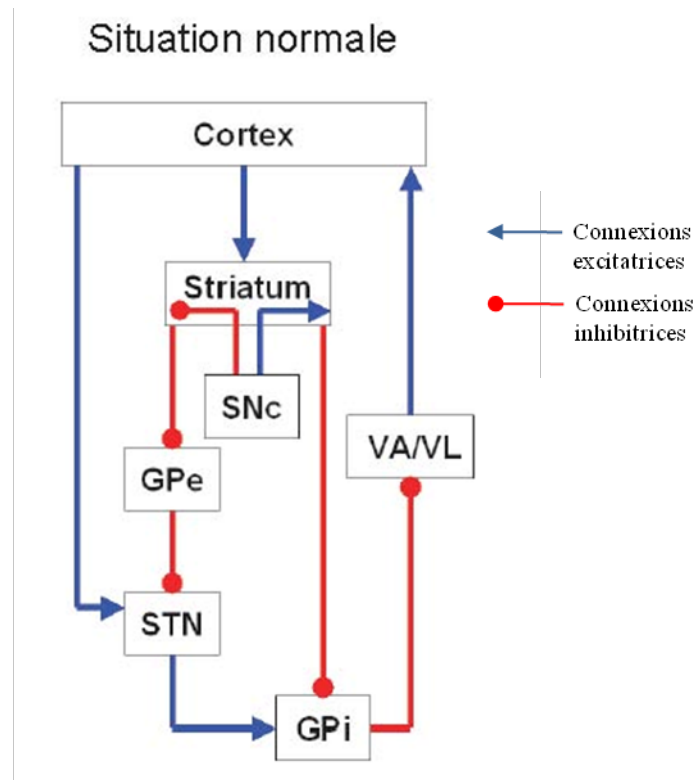


Figure 10 : Le modèle classique de la physiologie des ganglions de la base adapté d'Albin et coll. (1989) et DeLong (1990). Le circuit des GB en situation physiologique. Les deux voies de communication entre le striatum et le GPi sont la voie directe, monosynaptique et inhibitrice, et la voie indirecte, faisant relais dans le GPe et le NST, qui agit par désinhibition. La dopamine, libérée dans le striatum, excite la voie directe et inhibe la voie indirecte.

De nombreux travaux tendent à indiquer que les récepteurs dopaminergiques de type D1 sont préférentiellement localisés au niveau des corps cellulaires des neurones appartenant à la voie directe, tandis que les récepteurs D2 sont préférentiellement localisés sur les neurones striato-pallidaux appartenant à la voie indirecte (DeLong, 1990). La dopamine induirait donc l'activation des neurones de la voie directe et l'inhibition des neurones de la voie indirecte.

I.3.2 Remise en cause du concept de voies directe et indirecte

Le schéma conceptuel d'organisation anatomo-fonctionnelle des GB en deux circuits parallèles, initialement proposé par Albin et collaborateurs (1989), a apporté une aide précieuse dans la compréhension des troubles moteurs associés aux pathologies affectant cet ensemble de structures. Toutefois, ce modèle ne prend pas en compte toute la complexité de ce réseau, notamment l'existence de certaines voies anatomiques (Chesselet and Delfs, 1996). Ainsi, les études biochimiques et électrophysiologiques sont de plus en plus nombreuses à remettre en cause ce schéma classique (Albin et al., 1995; Levy et al., 1997; Parent and Cicchetti, 1998; Obeso et al., 2000).

Des études ont mis en évidence que les neurones efférents du striatum, à l'origine des voies directe et indirecte, possèdent de nombreuses collatérales conduisant à une interconnexion de ces deux voies initialement décrites comme totalement ségréguées. En effet, certaines terminaisons striatales du GPe sont immuno-positives pour la substance P, suggérant que des neurones de la voie 'directe' émettent également des collatérales sur le GPe. De façon symétrique, des terminaisons immuno-positives pour l'enképhaline sont retrouvées dans le GPi et la SNr (Kawaguchi et al., 1990; Wu and Parent, 2000). Le concept de ségrégation de l'expression des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 au niveau striatal en fonction des voies de projection est également remis en cause (Nadjjar et al., 2006). En effet, des études d'hybridation *in situ* ont montré qu'il existe une colocalisation des ARNm des récepteurs D1 et D2 dans de nombreux neurones striataux (Surmeier et al., 1996; Aizman et al., 2000), même si le niveau d'expression de chaque type de récepteur diffère selon les neurones observés, striato-pallidaux ou striato-nigraux (Gerfen and Young, 1988; Gerfen et al., 1990; Le Moine and Bloch, 1995). Par ailleurs, la remise en cause du concept de ces deux voies est attestée par des données anatomiques qui montrent l'existence de projections directes du GPe sur les structures de sortie des GB (Parent and Hazrati, 1995a). Ainsi, le GPe peut interagir directement avec le GPi et la

SNr sans passer par le NST. De plus, les relations existantes entre le GPe et le NST, les deux structures de la voie indirecte, semblent plus complexes qu'une simple fonction de relais entre le striatum et la voie de sortie du réseau. En effet, les neurones du NST, qui reçoivent des afférences du GPe projettent en retour sur les neurones du GPe, donnant ainsi naissance à une boucle de contrôle rétroactif de l'activité de la voie indirecte (Robledo and Feger, 1990; Parent and Hazrati, 1995b; Smith et al., 1998). De même, les neurones du GPe projettent sur les noyaux réticulaires du thalamus, suggérant que cette structure pourrait influencer les fonctions motrices indépendamment des structures de sortie (Shammah-Lagnado et al., 1996). Enfin, et surtout dans le modèle d'Albin et collaborateurs (1989), la voie cortico-subthalamique est sous-représentée. Différentes études ont pu montrer l'existence de projections directes du cortex sur le NST (Feger et al., 1994; Bevan and Bolam, 1995; Smith et al., 1998), remplaçant ainsi le NST comme une structure d'entrée du réseau. Cette afférence au NST assure ainsi un transfert rapide des informations corticales aux structures de sortie des GB. Elle est donc dénommée voie hyperdirecte (Nambu et al., 2000).

I.3.3 Modèles d'organisation fonctionnelle

Jonathan Mink a proposé un autre type de modèle d'organisation fonctionnelle qui intègre la voie hyperdirecte des GB (Mink, 1996, **Figure 11**). Cette modélisation s'appuie sur différents résultats électrophysiologiques obtenus chez le singe qui montrent que 70% des neurones pallidaux sont activés durant une phase motrice et 30% sont inhibés (Mink and Thach, 1991). Dans ce modèle, la voie hyperdirecte excitatrice, rapide et divergente s'oppose à l'action lente, inhibitrice et convergente de la voie cortico-striato-pallidale interne. Cette approche, totalement différente des précédentes est fonctionnelle, c'est-à-dire qu'elle propose un processus lors de l'exécution d'un mouvement. Les GB exercent

une inhibition tonique sur les générateurs corticaux du mouvement via le thalamus. Au niveau du GPi, la sous-population neuronale en relation avec la commande motrice souhaitée est inhibée par la voie cortico-striato-pallidale, et les autres neurones sont excités par les afférences en provenance du NST (Mink and Thach, 1993). Lors de l'exécution motrice, le GPi relâche son inhibition sur le centre générateur du mouvement souhaité, et la renforce sur les autres centres générateurs. Ces derniers n'interfèrent donc pas avec le mouvement en cours. Un autre argument expérimental vient étayer également ce modèle. La comparaison des mouvements de flexion du poignet exécutés avec ou sans charge montre qu'une lésion du GPi chez le singe ralentit la flexion lorsqu'elle doit s'effectuer sous l'effet de la charge par relâchement du muscle extenseur, alors qu'elle ne perturbe pas le même mouvement effectué en absence de charge par contraction du muscle fléchisseur (Mink and Thach, 1991). Une lésion du GPi entraîne donc, non pas un défaut d'initiation du mouvement mais un défaut d'inhibition des mouvements non désirés. Aussi pertinent soit-il, ce modèle n'est que relativement satisfaisant. D'une part, il est volontairement très simpliste et ne définit pas la nature corticale exacte des centres générateurs du mouvement. De plus, il néglige toutes les structures intermédiaires, notamment le GPe et omet de représenter la SNc et la dopamine. Il propose très succinctement que la déplétion dopaminergique perturbe ce système de renforcement. Mink également n'est pas véritablement cohérent sur le rôle propre des GB puisqu'il démontre que les neurones du GPi déchargent trop tardivement pour intervenir dans l'initiation du mouvement. Par ailleurs, il propose que son système aide la sélection d'un programme moteur, ce qui paraît incompatible.

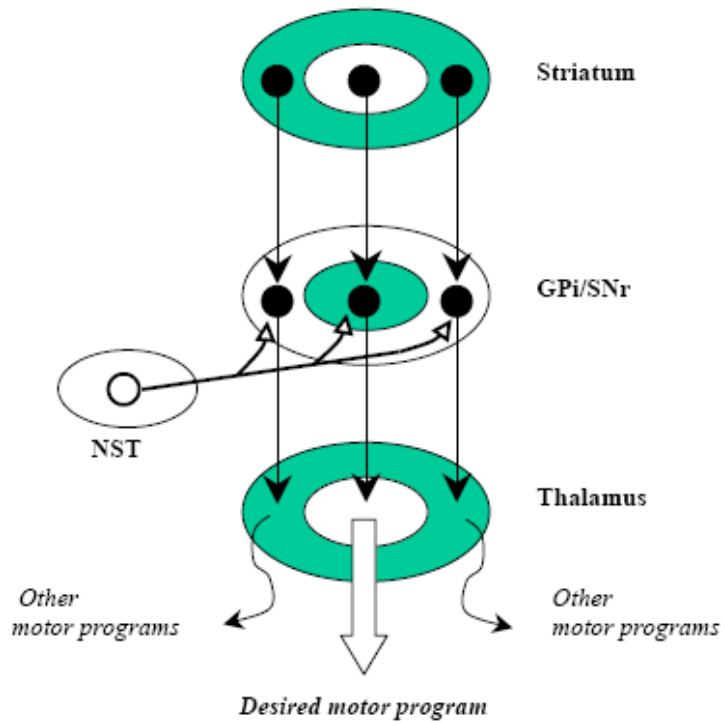


Figure 11 : Modèle de sélection de l'action proposé par Mink (1996). La voie directe permet de désinhiber le programme moteur désiré et la voie indirecte d'inhiber les autres programmes moteurs parasites.

Dans un autre modèle, Nambu et collaborateurs proposent d'ajouter une dimension encore plus temporelle au modèle de Mink (Nambu et al., 2002; Nambu, 2004). Dans un premier temps, la voie hyperdirecte inhibe le programme sélectionné, les programmes en compétition et les programmes parasites. Ensuite, la voie directe désinhibe le programme moteur souhaité. Et enfin, la voie indirecte inhibe le NST afin de stopper l'action. Plus récemment, Leblois et collaborateurs ont étudié la dynamique du réseau par une approche computationnelle et montré que la sélection de l'action serait une propriété émergente de l'architecture du réseau (**Figure 3**).

1.3.3.1 Les GB : substrats sous-corticaux de la valeur de l'action et de la sélection de l'action

Les études montrant l'implication des GB dans les processus décisionnels ont d'abord documenté des réponses neuronales à la récompense en relation avec les saccades oculaires dans la SNr (Hikosaka and Wurtz, 1983; Joseph and Boussaoud, 1985; Handel and Glimcher, 1999), le noyau caudé (Hikosaka et al., 1989a), le NST (Matsumura et al., 1992) et le GP (Kato and Hikosaka, 1995). Les NEMs du striatum sont impliqués dans le traitement d'informations motrices en montrant une sélectivité pour des localisations spatiales spécifiques (DeLong et al., 1986; Hikosaka, 1989). Parallèlement à son implication majeure dans le traitement des informations motrices le striatum joue aussi un rôle clé dans les mécanismes en relation avec la récompense (Hikosaka et al., 1989b; Apicella et al., 1991; Aosaki et al., 1994; Bowman et al., 1996). Des lésions des parties ventrale et dorsale du striatum affectent les comportements motivés, l'adaptation à des changements de récompense et l'évaluation comparée des récompenses (Bowman and Brown, 1998; Salinas and White, 1998; Leszczuk and Flaherty, 2000). Les neurones du striatum montrent des activations durant la période d'anticipation d'une récompense (Hollerman and Schultz, 1998; Kawagoe et al., 1998). Une série de publications (Watanabe, 1996; Hollerman and Schultz, 1998; Kawagoe et al., 1998; Hassani et al., 2001) a rapporté que ces activations incorporent des paramètres de la récompense à venir. Ces cellules discriminent les différentes récompenses selon leur type, leur amplitude et leur fréquence d'occurrence (Bowman and Brown, 1998; Hollerman and Schultz, 1998; Hassani et al., 2001; Cromwell and Schultz, 2003; Cromwell et al., 2005). Afin d'étudier ceci, les auteurs ont utilisé des tâches comportementales où chaque direction de mouvement réalisé est constamment associée à une valeur objective en terme de récompense prédéterminée. Kawagoe et ces collaborateurs (1998) ont ainsi montré que les réponses visuelles des NEMs du noyau caudé sont fortement influencées par la récompense anticipée (1998, **Figure 12**). Par conséquent, ces réponses semblent imiter celles observées au sein des aires corticales encodant la valeur subjective (similaire à l'utilité attendue théorique) particulièrement le COF (Padoa-Schioppa and Assad, 2006). Cependant contrairement à l'activité corticale, ces réponses sont associées aux actions produites par l'animal. Beaucoup de ces neurones répondent à la présentation des stimuli conditionnels, spécialement quand ils sont affichés dans le champ controlatéral (Hikosaka et al.,

1989b). Respectivement, ces activités sont fortement augmentées ou diminuées par les récompenses les plus fortes ou les plus faibles (Kawagoe et al., 1998). Les variations d'activité provoquées par les récompenses sont souvent si importantes que la sélectivité directionnelle de chaque neurone peut être modifiée, voir renversée. D'autres cellules du noyau caudé préservent leur direction préférentielle, mais leur sélectivité est potentialisée ou déprimée en fonction de la récompense anticipée. Le même type d'interaction est rapporté parmi les neurones de la SNr (Sato and Hikosaka, 2002). Les résultats obtenus lors de ces expérimentations restent toutefois difficiles à intégrer dans un contexte plus fonctionnel. En effet, ici dans chaque session d'essais, les directions de mouvement sont constamment associées à une seule valeur anticipée. Les singes peuvent donc utiliser directement la direction comme indicateur de la valeur de l'action. Afin d'éclaircir plus en détails ces mécanismes d'interactions cognitivo-motrices, les tâches comportementales utilisées durant les enregistrements neuronaux devront présenter des paramètres moteurs et cognitifs dissociés.

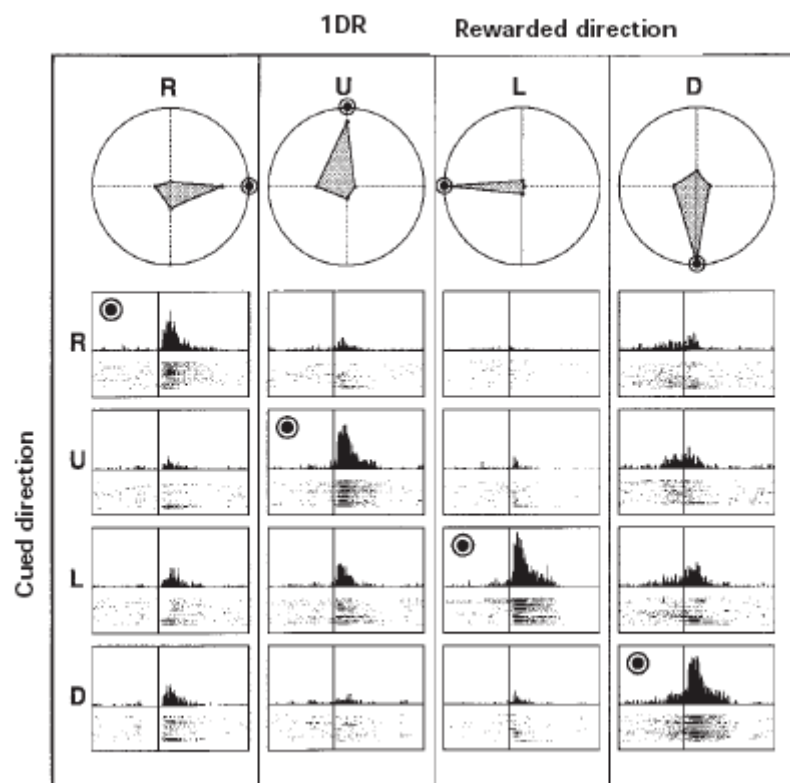


Figure 12 : Réponses d'un neurone du noyau caudé enregistrées lors de la présentation des cibles dans différentes directions (d'après Kawagoe et al., 1998). Cet exemple de neurone est

sensible, à la fois, à la direction de la cible (*R* droite, *U* haut, *L* gauche ou *D* bas) et à la récompense associée à cette cible. Ici, la direction préférentielle du neurone change pour chaque condition de la tâche. Lors de cette tâche les directions sont constamment associées à la valeur motivationnelle durant chaque bloc d'essais. Les deux paramètres ne sont donc pas indépendants.

Des études ultérieures se sont intéressées à l'interaction entre les paramètres cognitifs (valeurs subjectives) et moteurs (paramètres de l'action) au sein des différents noyaux composant le striatum (Samejima et al., 2005; Pasquereau et al., 2007; Lau and Glimcher, 2008). Parmi ces études, Samejima et collaborateurs ont mesuré l'activité de décharge des NEMs au sein du Putamen chez des primates effectuant une tâche décisionnelle manuelle qui consistait à tourner un levier dans deux directions afin d'obtenir une récompense (2005). Les directions sont associées à des récompenses de magnitudes et de probabilités différentes qui changent au cours de la session. Ils montrent qu'un tiers des neurones actifs durant la tâche modifient leur activité durant la phase théorique d'évaluation des actions (phase décisionnelle) et informent uniquement de la valeur d'une des actions possibles indépendamment de sa réalisation et de la valeur associée aux actions alternatives. Ces interactions cognitivo-motrices ont par la suite surtout été étudiées dans les territoires oculomoteurs des GB. Ces études ont confirmé la capacité des neurones du striatum à encoder la valeur des actions. De plus, l'étude de Pasquereau et collaborateurs a montré que l'interaction entre paramètres moteurs et motivationnels était présente au niveau du striatum, avait un rôle fonctionnel et était propagée à la structure de sortie des GB. Pour cela, ils ont mené une étude électrophysiologique chez des singes libres de leurs mouvements durant une tâche motrice (centrée-excentrée) de choix libres, basée sur des probabilités de récompense. Ils ont enregistré les activités neuronales du striatum et du GPi des singes entraînés, durant la période préparatoire (moment présumé de la prise de décision) et durant le mouvement.

L'activité des neurones des GB s'est révélée corrélée à la localisation spatiale de la cible choisie (Mitchell et al., 1987; Turner and Anderson, 1997). De manière intéressante, ils ont trouvé qu'en plus de cette modulation spatiale, les neurones étaient aussi modulés par la probabilité de récompense de la cible choisie (Pasquereau et al., 2007). De manière particulière, la sélectivité spatiale du GPi augmente durant l'exécution du mouvement lui suggérant un rôle dans les processus de sélection de l'action. Ce travail remplit le vide latent entre l'évaluation de l'exécution d'une action et le contrôle d'un mouvement volontaire. De plus, il fournit un mécanisme computationnel par lequel la partie dorsale des ganglions de la base peut faire un choix entre plusieurs actions à effectuer. Lau et Glimcher ont mesuré l'activité de décharge des NEMs du noyau caudé chez des primates effectuant une tâche décisionnelle oculomotrice (2008). Ils montrent que ces derniers peuvent être classés fonctionnellement en trois populations impliquées dans différentes phases du processus décisionnel : (1) Les neurones encodant la valeur des actions mis en évidence par Samejima, (2) les neurones dont l'activité change juste avant l'obtention de la récompense et qui informent uniquement de la valeur de l'action produite et (3) les neurones dont l'activité change au moment de l'exécution motrice de l'action informant uniquement de l'action produite.

Afin de mieux comprendre l'implication fonctionnelle des GB dans les processus décisionnels, il est important d'étudier comment les neurones du striatum, mis en évidence par ces études, acquièrent une activité à la fois modulée par la valeur attendue et par un paramètre moteur de l'action, tel que sa direction. Il est possible que les neurones du noyau caudé reçoivent des signaux déjà intégrés par les autres aires cérébrales. En effet, ce type d'interaction est décrit dans les champs oculaires du préfrontal (Amador et al., 2000; Stuphorn et al., 2000a; Roesch and Olson, 2003), le CPFdl (Watanabe, 1996; Leon and Shadlen, 1999) et l'aire intra-pariétale latérale (Platt and Glimcher, 1999). Une

seconde possibilité est que ces interactions cognitivo-motrices se réalisent directement et progressivement au sein des GB. Selon cette dernière condition, le cortex recevrait les signaux modulés par les mécanismes dépendant de la récompense par le thalamus (Middleton and Strick, 2000). Une étude relativement récente (Pasupathy and Miller, 2005) semble renforcer cette hypothèse car le cortex frontal suit les adaptations du striatum lors de sessions d'apprentissage. Des enregistrements réalisés simultanément dans le noyau caudé et dans la SNc montrent également que les modifications des saccades dépendantes de la récompense sont principalement induites par les neurones dopaminergiques issus du mésencéphale (Kawagoe et al., 2004). En accord avec ce modèle, l'utilisation d'antagonistes de type D1 atténue les modulations des saccades induites par la récompense et l'injection d'antagonistes de type D2 améliore les changements dépendants de la valeur de l'action (Nakamura and Hikosaka, 2006).

Les processus mettant en relation le codage des informations dépendant de la récompense et la capacité du striatum et de l'ensemble des GB à moduler les actions motivées dans un but précis semblent donc être à la base du rôle fonctionnel de ce réseau. Cet aspect essentiel du fonctionnement striatal s'appuie sur la convergence des neurones dopaminergiques avec le système cortico-striatal (Flaherty and Graybiel, 1991, 1993; Kincaid et al., 1998; Haber et al., 2000; Haber and McFarland, 2001) qui permet à ces cellules de déterminer et d'utiliser un ensemble d'informations concernant le but recherché afin d'activer des stratégies motrices adaptées à l'environnement. Ces mécanismes semblent être plus complexes qu'une simple sélection car les structures de sortie des GB codent pour une réponse motrice particulière face à un environnement à choix multiples (Everitt et al., 1999; Cardinal et al., 2001; Cromwell and Schultz, 2003). C'est donc la grande diversité des afférences striatales qui permettrait à ces neurones de traiter de manière fine les différents événements comportementaux (informatifs et

moteurs). Ainsi, ce réseau agirait comme un comparateur et un amplificateur des réactions comportementales envisagées dans un environnement donné (Cromwell and Schultz, 2003).

Le striatum n'est pas impliqué que dans les processus d'apprentissage. Des études plus récentes montrent qu'il code aussi les signaux d'inhibition de réponse et les erreurs de codage de l'orientation (Bryden et al., 2012). Ces études montrent que les différentes populations de neurones du Striatum dorsal exécutent des fonctions différentes dans les comportements d'inhibition. Des études précédentes menées chez le rat (Eagle and Baunez, 2010) ont permis d'étudier l'inhibition d'un mouvement déjà initié lorsque l'animal doit en outre changer de direction, et aller dans la direction opposée. Une lésion du striatum dorsal nécessite une présentation du signal STOP plus tôt afin que les rats puissent inhiber leur mouvement. Bryden et al. ont montré que l'activité globale des neurones représentait un signal inhibiteur, déchargeant plus fortement lors d'une réponse inhibitrice indépendamment de la réponse à la direction. La dégradation en fonction du type de cellules suggère que les MSNs déchargent plus fortement lors d'un signal STOP.

Enfin, une récente étude computationnelle sur l'interaction entre les boucles cortico-sous-corticales cognitive et motrice durant les processus de prise de décision a synthétisé le fonctionnement des ganglions de la base sans aucun algorithme de sélection (Guthrie et al., 2013). Cette étude se base sur des données anatomiques et électrophysiologiques obtenues chez le primate non-humain performant une “double armed bandit task”. Dans un premier temps, ce modèle intègre deux niveaux de prise de décision : un niveau cognitif dont la sélection est basée sur la forme des cibles et un niveau moteur dont la sélection est basée sur la position des cibles. Ce modèle

computational montre que la décision prise au niveau cognitif peut biaiser la décision au niveau moteur. En second plan, cette étude montre que le processus de sélection de l'action peut être mené par un bas niveau de bruit (**Figure 13**).

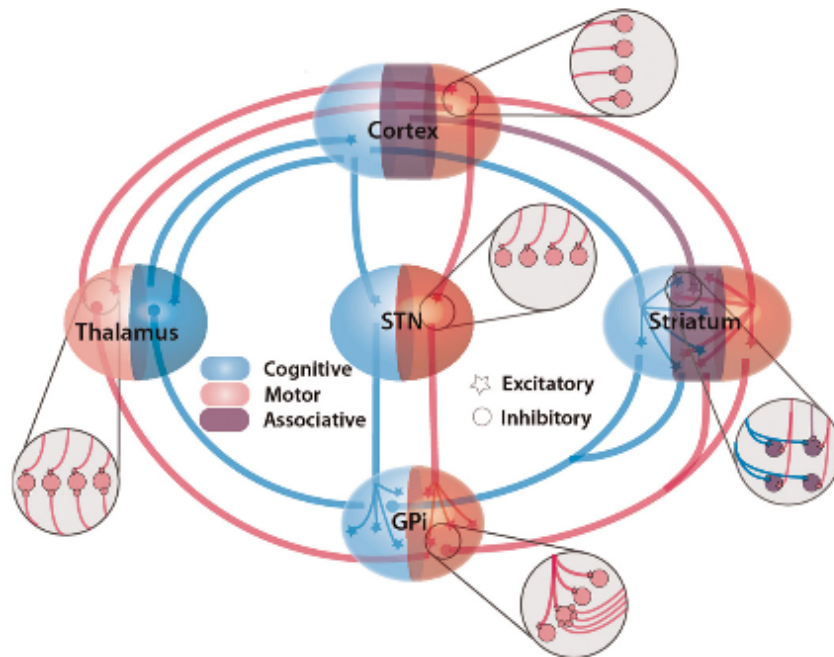


Figure 13 : Architecture du modèle. Deux boucles cortex-ganglions de la base sont modélisées représentant deux niveaux de prise de décision : la boucle bleue est la boucle cognitive, la boucle rose est la boucle motrice. La sélection de l'action au sein de chaque boucle est une propriété émergente de l'interaction entre la voie directe et la voie hyperdirecte. Chaque boucle directe diverge du Cortex aux aires associatives du Striatum. Ce dernier a ensuite des sorties vers le GPi cognitif et le GPi moteur. La sélection de l'action faite au niveau de la boucle corticostriatale cognitive est ensuite envoyée vers la boucle corticostriatale motrice par convergence et divergence et peut ainsi biaiser la décision motrice.

I.3.4 Pathophysiologie des ganglions de la base

Le réseau des ganglions de la base est à l'état physiologique dans un état d'équilibre. L'activité de ce réseau est entièrement dépendante de l'intégrité fonctionnelle

des neurones dopaminergiques. La transmission dopaminergique anormale dans les ganglions de la base est impliquée dans de nombreuses pathologies dévastatrices comme la Maladie de Parkinson (MP) ou les dyskinésies induites par les traitements antiparkinsoniens et antipsychotiques de la toxicomanie. Les altérations de l'activité neuronale dopaminergique sont associées à des modifications comportementales, moléculaires ainsi que cellulaires dans les GB et les régions connectées (Albin et al., 1989; DeLong, 1990; Gerfen et al., 1990; Chesselet and Delfs, 1996). Lors de la maladie de Parkinson, la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc entrainerait l'installation d'un déséquilibre entre les voies directes et hyperdirectes. La voie directe deviendrait « hypoactive » tandis que la voie indirecte deviendrait « hyperactive » (**Figure 14**). Ces phénomènes ayant tous deux pour conséquence une augmentation de l'activité des structures de sortie des GB.

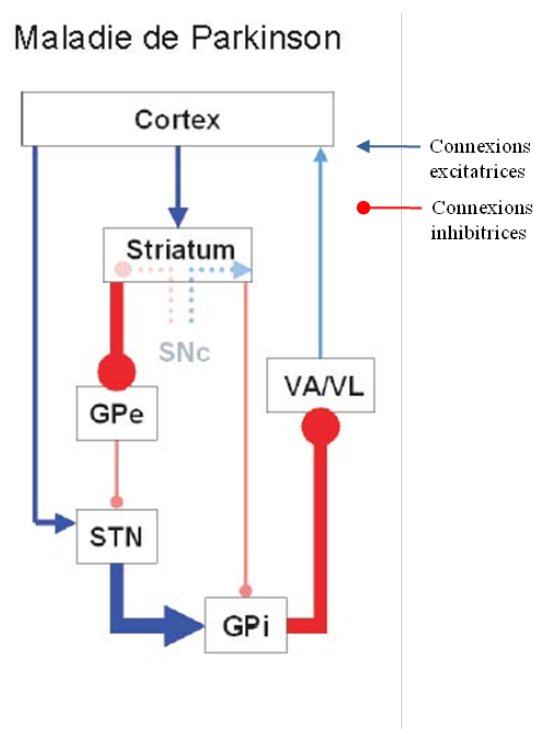


Figure 14 : Pathophysiologie des Ganglions de la Base, adapté d'Albin et coll. (1989) et DeLong (1990). En situation parkinsonnienne, la déplétion dopaminergique induit une inhibition de la voie directe et une désinhibition de la voie indirecte. Le GPi, comme le NST, sont alors fortement désinhibés. L'hyperactivité du GPi conduit à une hypoactivité dans le thalamus et le

cortex, supposée être à l'origine des symptômes parkinsoniens hypokinétiques.

La MP touche 1,5% de la population de plus de 65 ans, sans distinction de genre. Sa cause reste inconnue à ce jour. La désorganisation de ce réseau entraîne dans la MP de nombreux troubles moteurs mais aussi des troubles cognitifs tels l'altération des facultés d'apprentissage. Des études ont également mis en évidence des déficits liés à la mémoire de travail spatiale dès les stades précoces de la maladie (Owen et al., 1997; Postle et al., 1997). Comme nous l'avons vu dans le paragraphe I.1.1.2.2 les processus de prise de décision sont eux aussi altérés dans les maladies neurodégénératives. Les malades perdent leur capacité à apprendre à sélectionner correctement les actions appropriées dans un contexte donné (Pagonabarraga et al., 2007).

D'autres pathologies de la décision sont en rapport direct avec la boucle cortex-ganglions de la base. Des études réalisées à l'aide de l'imagerie cérébrale montrent par exemple que les patients atteints de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) présentent une hyperactivité au sein des ganglions de la base, plus particulièrement au niveau du Striatum et du Noyau Caudé. Il semblerait qu'un déséquilibre sérotoninergique et dopaminergique soit impliqué dans les mécanismes de la maladie. En effet, l'administration d'antidépresseurs, qui jouent le rôle d'inhibiteurs de la recapture Sérotoninergique, sont utilisés en traitement de première intention. En outre, il a été montré qu'une stimulation profonde du NST avaient des effets bénéfiques sur des patients résistants au traitement de première intention (Mallet et al., 2008). Les TOC représentant le quatrième trouble mental le plus fréquent, avec une prévalence entre 1,5% et 2,5%.

La Maladie de Gilles de la Tourette, ou syndrome Gilles de la Tourette dont la prévalence est de 1% est due à une hyperactivité des neurones de la Substance Noire. Les

tics seraient dus au dysfonctionnement des régions corticales et sous-corticales, dans le thalamus, les ganglions de la base et le cortex frontal (Moriarty et al., 1997). Une étude récente a mis en évidence qu'une stimulation cérébrale profonde au niveau du Globus Pallidus interne ou encore du Thalamus entraînait une nette amélioration de l'état des patients (Piedad et al., 2012).

I.4 Objectifs de l'étude

Les comportements d'apprentissage et de prise de décision ont donné lieu à de nombreuses études afin de mieux comprendre les substrats neuronaux de ces processus. Néanmoins, il reste encore de nombreuses zones d'ombres quant au rôle respectif des ganglions de la base et des aires corticales tel que le cortex préfrontal dans ces processus. Plusieurs hypothèses ont été soumises quant au rôle du CPF et des GB ainsi qu'à leur interaction dans ces processus. L'hypothèse principale est que ces deux structures fonctionneraient indépendamment l'une de l'autre, les GB supportant les comportements dits habituels ou réflexes, alors que le CPF serait lui engagé dans les comportements planifiés (Daw et al., 2005; Daw et al., 2006). Une autre hypothèse suggère que les GB commanderaient l'apprentissage dans le CPF, et se désengageraient au fur et à mesure que l'apprentissage serait effectué (Pasupathy and Miller, 2005; Samejima and Doya, 2007; Graybiel, 2008). Le rôle exact de chacune de ces structures reste donc encore inconnu à ce jour. Un des principaux obstacles à cette clarification vient du fait que les modèles expérimentaux qui sont utilisés ne dissocient pas les processus de prise de décision des processus d'apprentissage *per se*. En effet la plupart des tâches expérimentales utilisées sont des tâches dites « two-armed bandit task » dans lesquelles les sujets doivent choisir entre différentes options dont il ne connaît pas les conséquences.

Le sujet commence donc la tâche par une phase exploratrice dans laquelle il effectue un apprentissage par essais erreurs, il déterminera ainsi les différentes options possibles. Le sujet choisira alors l'option qui présente la meilleure issue. De plus, un autre paramètre à prendre en compte au cours de ces tâches expérimentales est la maximisation, c'est-à-dire le fait de ne choisir que la meilleure option. En effet, la majeure partie des espèces ne maximisent pas (Kawagoe et al., 1998; Samejima et al., 2005; Retailleau et al., 2013) quant aux espèces qui maximisent leur comportement (primates non-humains par exemple) cela prend plus d'une session de travail (quelques centaines d'essais) (Pasquereau et al., 2007).

Les substrats neuronaux des comportements animaux mis en place dans les processus d'apprentissage et de prise de décision ont été mis à jour dans les GB (Kawagoe et al., 1998; Daw et al., 2005; Pessiglione et al., 2006; Pasquereau et al., 2007; Rutledge et al., 2010; Laquitaine et al., 2013) ainsi que dans le cortex préfrontal (Kouneiher et al., 2009; Palminteri et al., 2009; Charron and Koechlin, 2010). Cependant cela n'éclaircit pas la hiérarchie qui peut exister entre les GB et le CPF dans ces processus. De plus, le fait que la maximisation ne soit pas possible sur une seule session expérimentale ne permet pas d'étudier les processus d'apprentissage et de prise de décision *per se*.

Nous nous proposons donc d'étudier ces deux processus distincts grâce à une tâche mise au point au laboratoire. Au cours de cette tâche, permettant de distinguer les processus de prise de décision et d'apprentissage, deux primates non-humains sont confrontés lors de chaque session expérimentale à un couple de cibles dont ils connaissent la valeur ainsi qu'à un nouveau couple de cibles dont ils doivent apprendre la valeur. Nous avons mené cette étude en inhibant l'activité du réseau des ganglions de la

base lors de la mise en place de ces processus, par des injections intracérébrale de muscimol dans le GPi.

MATERIEL ET METHODES

II. Matériel et Méthodes

II.1 Animaux

Cette étude a été menée sur deux femelles singes rhésus (*Macaca mulatta*) âgées de 4 ans en moyenne au début des expérimentations. Les singes ont été maintenus en cage individuelle (Singe F) ou collective (Singes Z) dans une pièce soumise à un rythme nyctéméral 12h/12h. Les singes ont eu un accès *ad libitum* à la nourriture, cependant ils ont été maintenus en restriction hydrique afin d'accroître leur motivation durant les sessions de travail. Ils ont été pesés de manière hebdomadaire afin d'éviter une perte de poids supérieure à 10% de leur poids initial. Un vétérinaire spécialisé dans les soins aux primates non humains a supervisé les soins aux animaux.

Les procédures expérimentales et chirurgicales ont été réalisées en accord avec les directives de la Communauté Européenne du 20 Octobre 2010 (2010/63/UE) ainsi qu'avec l'agrément du Comité d'éthique pour l'expérimentation animale (Agrément Numéro : 50120111-A).

II.2 Conditionnement

Les singes ont été habitués quotidiennement à être maintenus dans une chaise de contention, placés devant un écran, dans la salle d'expérimentation plongée dans le noir. Ils ont été familiarisés avec le dispositif expérimental qui se compose d'une table sur laquelle sont disposés quatre boutons placés dans les directions suivantes : 0°, 90°, 180° et 270° ainsi qu'un bouton, qui détecte la main du primate lorsque cette dernière est posée dessus, placé au centre du dispositif. Ils ont dû apprendre la probabilité d'obtenir une récompense (0.3 ml d'eau) par essai-erreur, associée à 2 cibles présentées simultanément

(Cible 1 : $p(R) = 0.75$ et Cible 2 $p(R) = 0.25$). Les 2 cibles apparaissent de manière aléatoire dans une des 4 directions. La nature et la probabilité de récompense associée à chacune de ces deux cibles restera inchangée, ces cibles seront appelées : Cibles Fixes (CF). Lorsque les animaux ont été habitués à ce dispositif et que leur taux de réussite avec les CF a été supérieur à 0.95, nous avons pu passer à l'apprentissage de la tâche comportementale à proprement parlé. Cette dernière est pilotée par le logiciel Labview (National Instruments, Austin, TX).

II.3 Tâche comportementale

Au cours de la tâche expérimentale, les singes ont été maintenus dans une chaise de contention face à l'écran. Chaque essai était initié par le singe lorsqu'il posait sa main sur le bouton central. Après un délai aléatoire (compris entre 0.5 et 1.5 ms) deux CF étaient présentées dans une des quatre directions possibles. La position était choisie de manière aléatoire, et les deux cibles ne pouvaient pas être présentées dans la même direction. Les singes avaient un délai (30 ms) pour appuyer sur le bouton correspondant à la position de la cible choisie. Les singes recevaient alors une récompense en fonction de la probabilité de récompense associée à la cible choisie. Un nouvel essai pouvait alors commencer. Après dix essais avec les cibles fixes, les dix essais suivants présentaient des cibles nouvelles (CN). Lors de chaque session de travail, la nature des CN variait, toutefois les probabilités associées aux CN restaient de 0.75 et 0.25 entre chaque session. **(Figure 15)**. Chaque jour une session expérimentale d'environ 300 essais était réalisée. Lorsque la tâche expérimentale a été maîtrisée par les singes, nous avons pu implanter des guides canules ciblant le GPi.

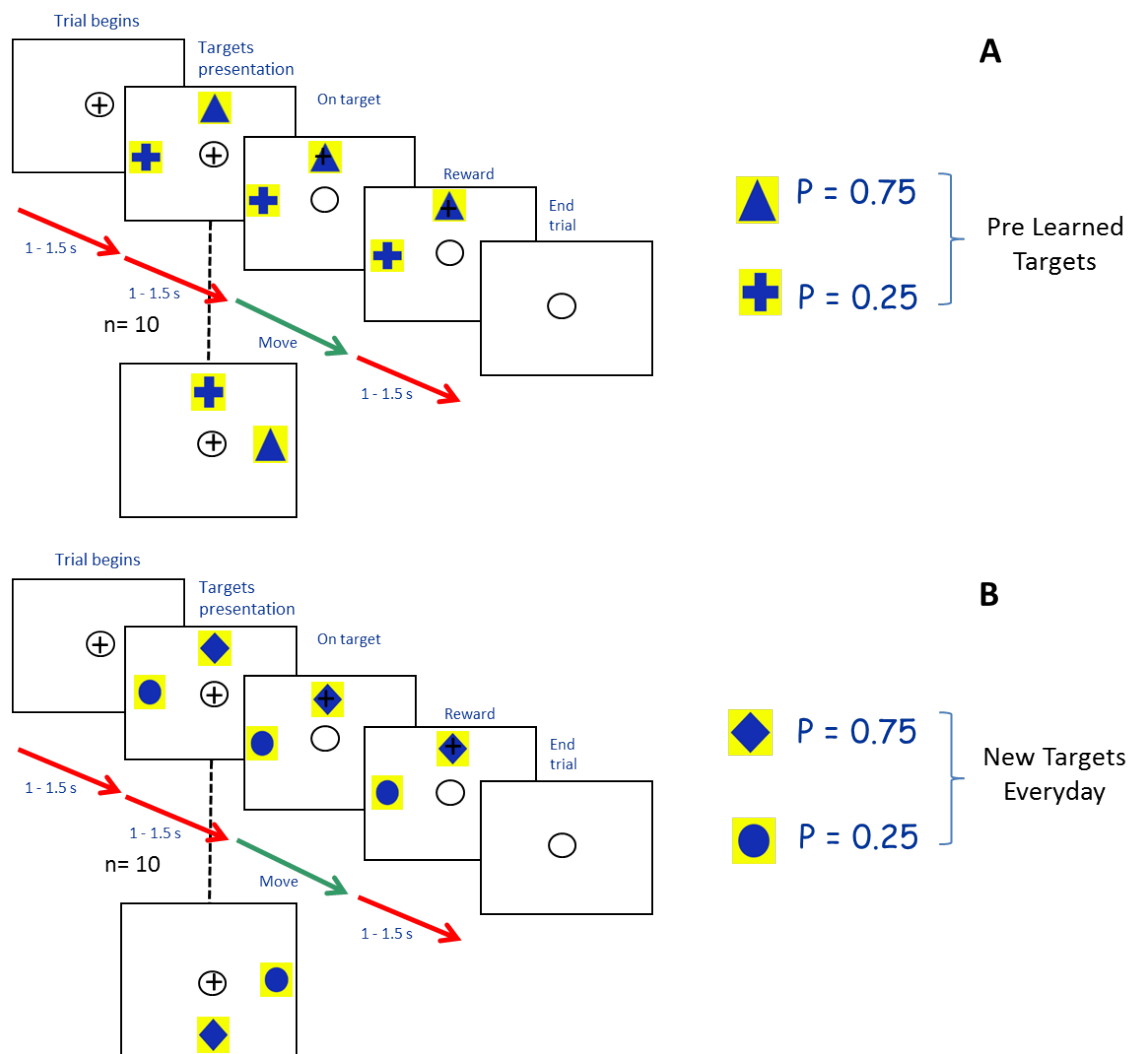


Figure 15 : Représentation schématique de la tâche comportementale : **A.** L’essai est initié lorsque le singe a sa main posée sur le bouton central, ce qui se caractérise ici par la présence du curseur au centre de l’écran. Après un délai aléatoire, deux cibles fixes (CF) sont présentées simultanément dans deux directions différentes parmi les quatre possibles (0° ; 90° , 180° et 270°). Le singe a alors un délai pour déplacer sa main sur le bouton correspondant à la cible choisie : « on target ». Après un délai variable, le singe est récompensé ou non, en fonction de la probabilité associée à la cible choisie. La fin de l’essai est matérialisée par la disparition du curseur sur l’écran. Le singe peut alors initier un nouvel essai. **B.** Après dix essais réalisés avec les CF, dix essais sont réalisés avec des cibles nouvelles (CN). Ces cibles sont de nature différente à chaque session de travail, toutefois la probabilité des CN reste identique ($P(\text{CN1})=0.75$ et $P(\text{CN2})=0.25$). Le déroulement d’un essai avec les CN est identique à un essai avec les CF. Les CF et les CN sont donc présentées en alternance par bloc de dix essais jusqu’à l’obtention d’environ trois cent essais lors d’une session de travail.

II.4 Implantation de guides canules dans le GPi

Les singes ont subi une chirurgie stéréotaxique qui a permis de mettre en place les guides canules pour les injections. Le jour de la chirurgie les singes ont reçus une injection d'anesthésiques (Kétamine hydrochloride 10-15 mg/kg i.m. Panpharma, Fougères, France et Xylazine 1.5-2.5mg/kg I.M., Sigma, St Louis, MO, USA). Ils ont ensuite été placés dans un cadre stéréotaxique comportant des barres d'oreilles atraumatiques, des barres orbitales et une barre de gueule. Durant la chirurgie les singes ont été maintenus sous anesthésie gazeuse (Vetflurane, Virbac, France) à 1,5% et leur température corporelle a été maintenue à l'aide d'un coussin chauffant. Les guides canules (Plastic One, Connecticut, USA) d'une longueur de 30 mm ont été placés en bilatérale et avaient pour cibles le GPi avec les coordonnées suivantes : AP : -20.5 ; Lat : + ou -7 ; P : -39.5. Ils ont été placés en utilisant les coordonnées ventriculographiques (Benazzouz et al., 1992), réajustées si nécessaire à l'aide d'un atlas stéréotaxique (Paxinos et al., 2000).

II.5 Protocole pharmacologique

Les singes ont reçu des injections bilatérales de muscimol à une concentration de 1µg/µl. Le volume d'injection est de 1µl délivré à un débit de 0.2µl/min. Le muscimol est un agoniste des récepteurs GABA_A, son action est donc d'inhiber le message nerveux électrique. Les canules d'injection utilisées ont une longueur de 32 mm ce qui permet d'avoir une projection de 2 mm par rapport au guide canule, et donc une surface de diffusion satisfaisante. Chaque canule d'injection est reliée à une tubulure d'environ 30 cm, remplie au préalable de chlorure de sodium stérile, une microbulle d'air a été aspirée avant le prélèvement de la solution de muscimol à injecter. Les tubulures sont reliées à

une seringue Hamilton de 25 μ L, elle-même placée sur un système de micro-injection (World Precision Instruments, Sarasota, USA) permettant le contrôle électronique du volume ainsi que du débit de l'injection.

II.6 Analyses

Les analyses comportementales ont été réalisées avec des programmes écrits au laboratoire sur Igor (Wavemetrics, Lake Oswego, USA). Les analyses prennent en compte l'apprentissage des singes, la prise de décision relative aux CF, le taux d'erreur des singes ainsi que le temps de réaction. Les analyses effectuées sont des analyses de variance à deux voies (ANOVA). Lorsque les tests ANOVA montraient des différences, nous avons effectué des tests *t* de Student. Le seuil de significativité a été choisi à 0,05 (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$).

RESULTATS EXPERIMENTAUX

III. Résultats expérimentaux

Il nous fallait dans un premier temps nous assurer que cette nouvelle tâche expérimentale était réalisable par les animaux. En effet, des tâches similaires avaient déjà été utilisées au sein du laboratoire (Pasquereau et al., 2007; Laquitaine et al., 2013) mais jamais en alternant des couples de cibles.

III.1. Condition contrôle

Nous avons pu constater que les animaux maximisaient leur choix lorsqu'ils étaient confrontés au couple de cibles fixes (CF). Le taux moyen de réussite pour les deux primates est de $99.4 \pm 3.3\%$ (**Figure 16A**, respectivement $98.8 \pm 0.6\%$ pour le Singe F (**Figure 16B**) et $100.0 \pm 0.0\%$ pour le singe Z (**Figure 16C**, $P > 0.05$ entre les t-test non appariés des deux animaux). Lorsque le couple de cibles nouvelles (CN) était présenté aux singes, ces derniers apprenaient progressivement la valeur de chacune des CN. Les animaux commençaient avec un choix aléatoire, pour finalement montrer une préférence pour la CN qui présentait la meilleure probabilité de récompense associée [moyenne : $53.8 \pm 4.4\%$ à $93.0 \pm 2.5\%$ (**Figure 17A**); $48.8 \pm 4.1\%$ à $91.2 \pm 4.7\%$ pour le singe F (**Figure 17B**) et $58.8 \pm 7.8\%$ à $94.8 \pm 2.0\%$ pour le singe Z (**Figure 17C**), $P > 0.05$ entre les deux animaux et $P < 0.01$ entre le début et la fin d'une session de travail avec un test ANOVA à deux voies à mesures répétées].

Nous nous sommes également intéressés aux temps moyens de réaction en condition contrôle. Ces derniers sont plus élevés lorsque les cibles présentées étaient les CN comparés aux temps de réaction obtenus dans la condition avec les CF [moyenne: 447.6 ± 5.6 ms pour les Cibles Nouvelles (**Figure 18A**) ; 418.8 ± 4.1 ms pour les Cibles

Fixes; pour le singe F : 457.3 ± 8.8 ms avec les CN et 416.9 ± 6.7 ms pour les cibles fixes (**Figure 18B**) et pour le singe Z : 437.8 ± 6.0 ms pour les Cibles Nouvelles et 420.8 ± 4.9 ms pour les Cibles Fixes (**Figure 18C**), $P > 0.05$ entre les deux singes et $P < 0.01$ entre les deux conditions dans l'ANOVA à deux voies en mesures répétées].

Après avoir reçu une injection de solution saline, les animaux ont un taux d'erreur très faible [moyenne : $6,2 \pm 1,0\%$ pour les CF et $8,8 \pm 1,5\%$ pour les CN (**Figure 19A**), $5,8 \pm 1,3\%$ pour les CF et $9,4 \pm 2,2\%$ pour les CN pour le singe F (**Figure 19B**) et $6,6 \pm 1,6\%$ pour les CF et $8,2 \pm 2,2\%$ pour les CN (**Figure 19C**) pour le singe Z]. Nous pouvons toutefois distinguer deux types d'erreur : "release target", l'animal ne maintient pas la main sur le bouton correspondant à la cible choisie assez longtemps ou encore "release center", ce qui correspond au départ prématuré du singe de la position centrale, avant tout présentation de cibles. L'erreur "release target" est présente aussi bien lorsque les cibles présentées sont les CF [moyenne $1,7 \pm 0,6\%$ (**Figure 20A**), $2,3 \pm 1,2\%$ pour le singe F (**Figure 20C**) et $1,0 \pm 0,3\%$ pour le singe Z (**Figure 20E**)] ou les CN [moyenne $2,0 \pm 0,6\%$ (**Figure 20B**), $2,6 \pm 1,0\%$ pour le singe F (**Figure 20D**) et $1,3 \pm 0,3\%$ pour le singe Z (**Figure 20F**)]. Quant à l'erreur "release center" elle survient également lors de la présentation des CF [moyenne : $1,0 \pm 0,2\%$ (**Figure 20A**), $0,5 \pm 0,1\%$ pour le singe F (**Figure 20C**) et $1,5 \pm 0,4\%$ pour le singe Z (**Figure 20E**)] ou des CN [moyenne : $0,9 \pm 0,2\%$ (**Figure 20B**), $0,6 \pm 0,3\%$ pour le singe F (**Figure 20D**) et $1,2 \pm 0,4\%$ pour le singe Z (**Figure 20F**)].

III.2. Résultats obtenus après inactivation du GPi par injections bilatérales de muscimol

L'injection de muscimol dans le GPi n'affecte pas les comportements planifiés puisque les performances associées aux cibles fixes ne varient pas de manière significative [moyenne: $97.0 \pm 1.8\%$ (**Figure 16A**), respectivement : $94.4 \pm 3.4\%$ pour le singe F (**Figure 16B**) et $99.6 \pm 0.4\%$ pour le singe Z (**Figure 16C**), $P > 0.05$ entre les singes et $P > 0.05$ entre les deux conditions dans le test ANOVA à deux voies en mesures répétées]. En revanche, en ce qui concerne les cibles nouvelles, les animaux ne sont plus capables de témoigner d'une préférence pour l'une ou l'autre des cibles [moyenne : $42.4 \pm 4.5\%$ à $52.0 \pm 7.0\%$ (**Figure 17A**); $43.2 \pm 6.2\%$ à $46.8 \pm 9.8\%$ pour le singe F (**Figure 17B**) et $41.6 \pm 7.0\%$ à $57.2 \pm 10.2\%$ pour le singe Z (**Figure 17C**), $P > 0.05$ entre les deux singes et $P > 0.05$ entre le début et la fin des session dans l'ANOVA à deux voies à mesures répétées].

L'injection de muscimol dans le GPi augmente de manière significative les temps de réaction, aussi bien en présence des cibles fixes qu'en présence des cibles nouvelles [moyenne: 495.7 ± 6.5 ms pour les cibles nouvelles, 452.5 ± 4.2 ms pour les cibles fixes (**Figure 18A**);, 493.2 ± 8.5 ms pour les CN et 445.7 ± 5.6 ms pour les CF chez le singe F (**Figure 18B**) et 498.2 ± 10.4 ms pour les CN et 459.3 ± 5.8 ms pour les CF chez le singe Z (**Figure 18C**), $P > 0.05$ entre les deux animaux et $P < 0.01$ entre les deux conditions dans l'ANOVA à deux voies à mesures répétées].

L'injection de muscimol augmente également le taux d'erreurs global chez les singes [moyenne : $15,0 \pm 2,4\%$ pour les CF et $17,6 \pm 2,4\%$ pour les CN (**Figure 19A**), $14,6 \pm 2,6\%$ pour les CF et $11,4 \pm 1,8\%$ pour les CN pour le singe F (**Figure 19B**) et $15,4 \pm 4,2\%$ pour les CF et $23,9 \pm 3,6\%$ pour les CN (**Figure 19C**) pour le singe Z. Chez les

deux animaux, les différents types d'erreur augmentent. En ce qui concerne l'erreur "release target" aussi bien lorsque les cibles présentées sont les CF [moyenne $5,0 \pm 0,9\%$ (**Figure 20A**), $6,4 \pm 1,6\%$ pour le singe F (**Figure 20C**) et $3,7 \pm 0,9\%$ pour le singe Z (**Figure 20E**)] ou les CN [moyenne $4,2 \pm 0,5\%$ (**Figure 20B**), $4,3 \pm 0,8\%$ pour le singe F (**Figure 20D**) et $4,1 \pm 0,7\%$ pour le singe Z (**Figure 20F**)]. Quant à l'erreur "release center" l'injection de muscimol augmente aussi son apparition lors de la présentation des CF [moyenne : $4,3 \pm 0,2\%$ (**Figure 20A**), $1,5 \pm 0,4\%$ pour le singe F (**Figure 20C**) et $7,1 \pm 3,5\%$ pour le singe Z (**Figure 20E**)] ou des CN [moyenne : $4,7 \pm 1,5\%$ (**Figure 20B**), $1,2 \pm 0,4\%$ pour le singe F (**Figure 20D**) et $8,2 \pm 2,6\%$ pour le singe Z (**Figure 20F**)].

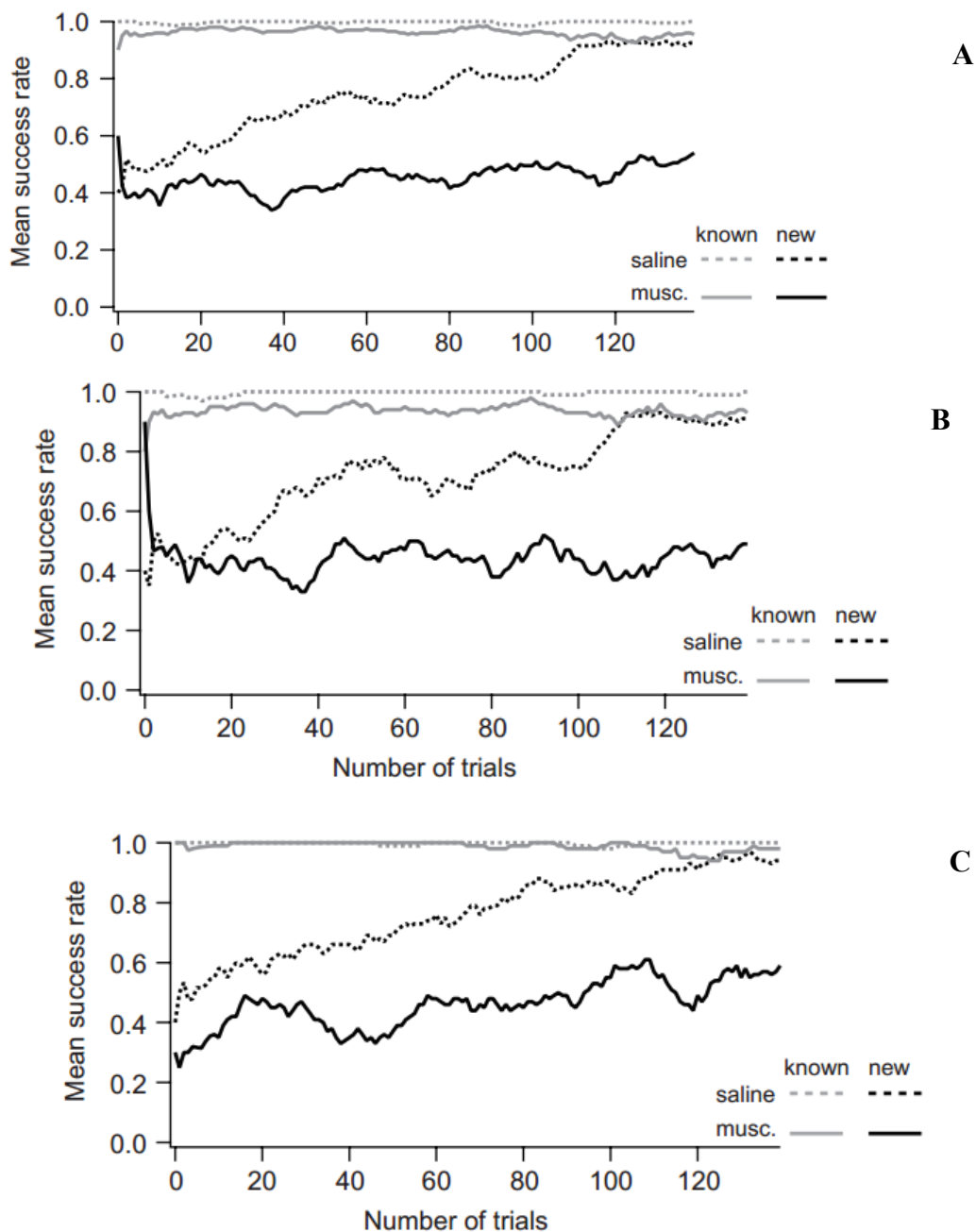


Figure 16: **A.** Moyenne des performances des deux singes. Les lignes pointillées représentent la condition contrôle, en gris pour les Cibles Fixes et en noir pour les Cibles Nouvelles. Les lignes pleines représentent les résultats obtenus après injection bilatérale de muscimol, en gris pour les CF et en noir pour les CN. **B.** Moyenne des performances du singe F. La condition contrôle est représentée par les lignes pointillées grises (CF) ou noires (CN) tandis que les résultats après injection bilatérale de muscimol sont caractérisés par les lignes pleines grises (CF) ou noires (CN). **C.** Moyenne des performances du singe Z en condition contrôle (lignes pointillées grises pour les CF et noires pour les CN) et après injection bilatéral de muscimol (lignes pleines grises pour les CF et noires pour les CN).

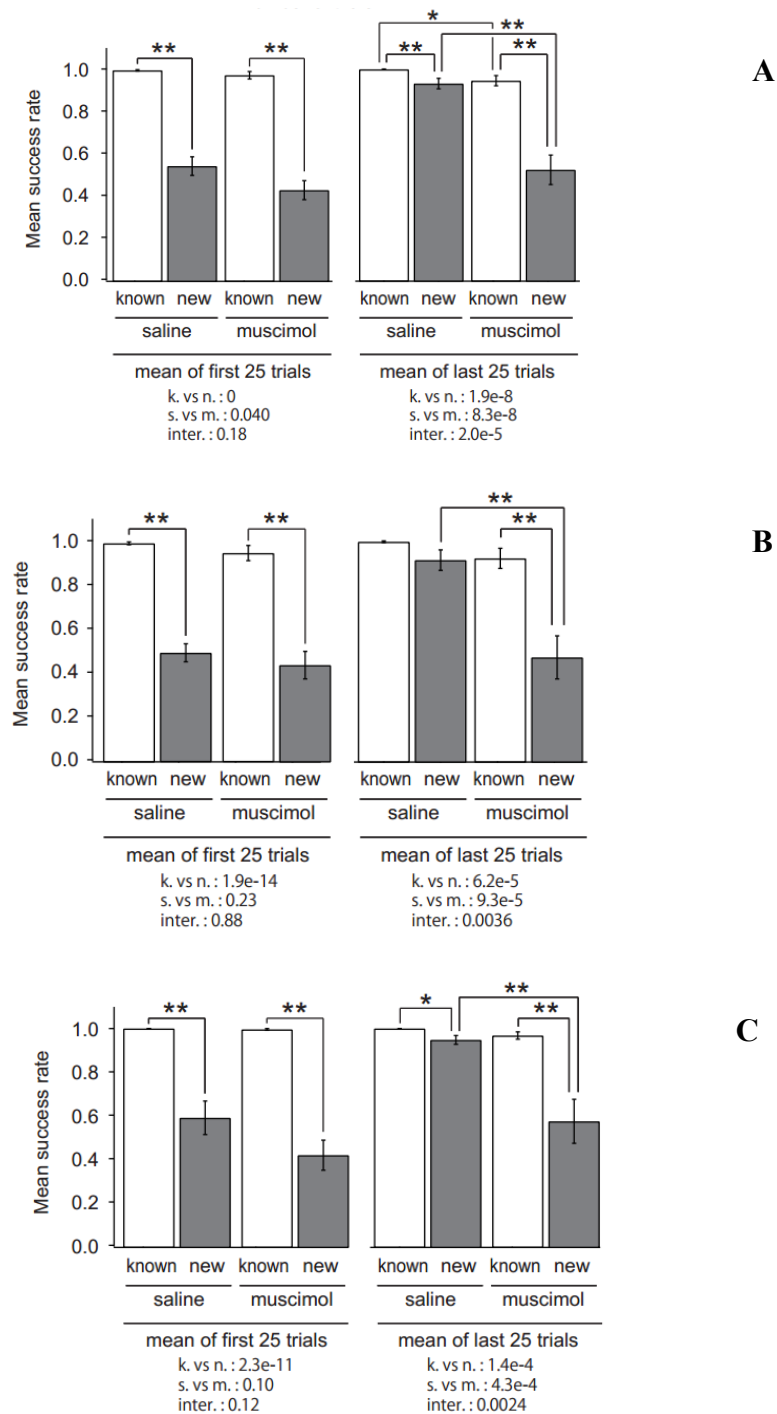


Figure 17 : Histogramme représentant le taux de réussite des singes en fonctions des cibles présentées et en condition contrôle et muscimol. A. Histogrammes des performances des deux singes sur les 25 premiers essais et les 25 derniers, en condition contrôle (saline) ou après injection de muscimol. Les CF sont représentées en blanc et les CN en gris. **B.** Histogramme des performances du singe F sur les 25 premiers essais et les 25 derniers essais, en condition contrôle et après injection bilatéral de muscimol. **C.** Histogramme des performances du singe Z au cours des 25 premiers essais et les 25 derniers essais, en condition contrôle ou après injection bilatérale de muscimol.

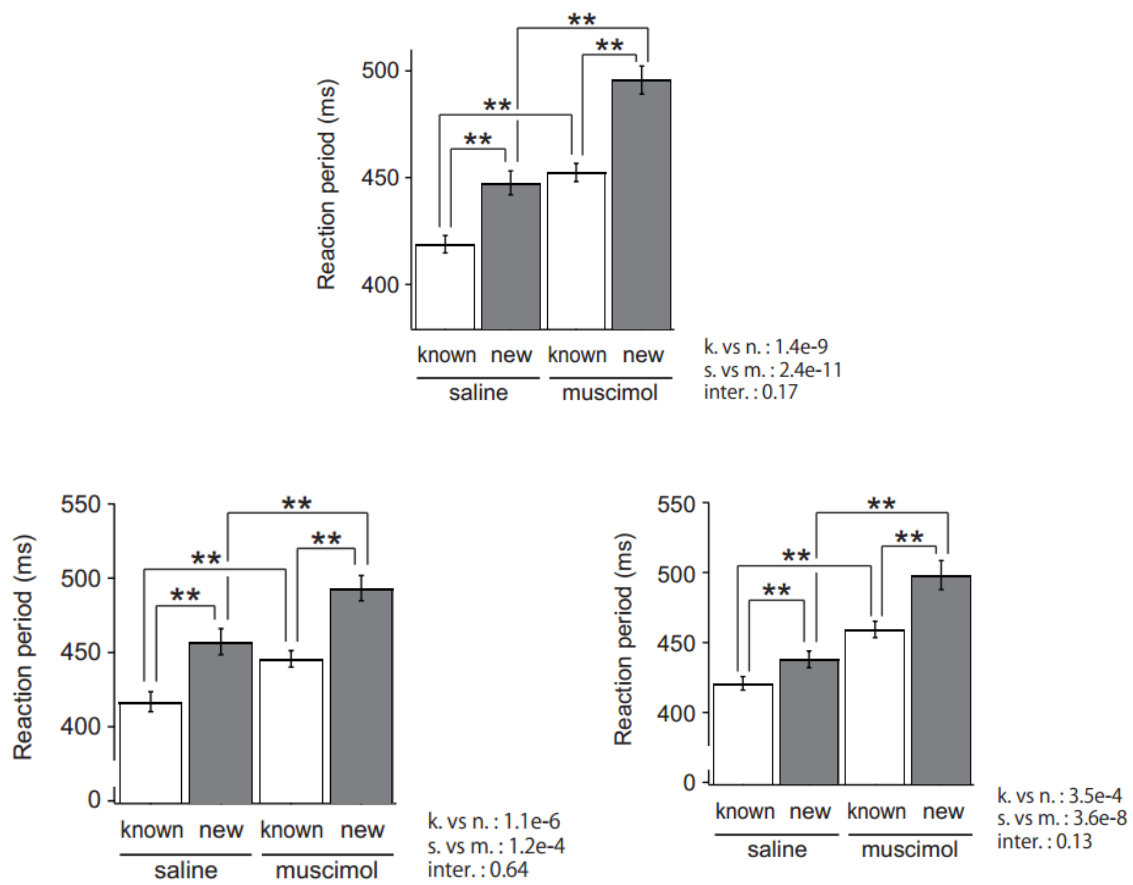


Figure 18 : A. Moyenne des temps de réaction pour les deux singes en condition contrôle (saline) et après injection bilatérale de muscimol, en présence des cibles fixes et des cibles nouvelles. **B.** Moyenne des temps de réaction pour le singe F en condition contrôle et après injection bilatérale de muscimol. **C.** Moyenne des temps de réaction pour le singe Z en condition contrôle et après injection bilatérale de muscimol.

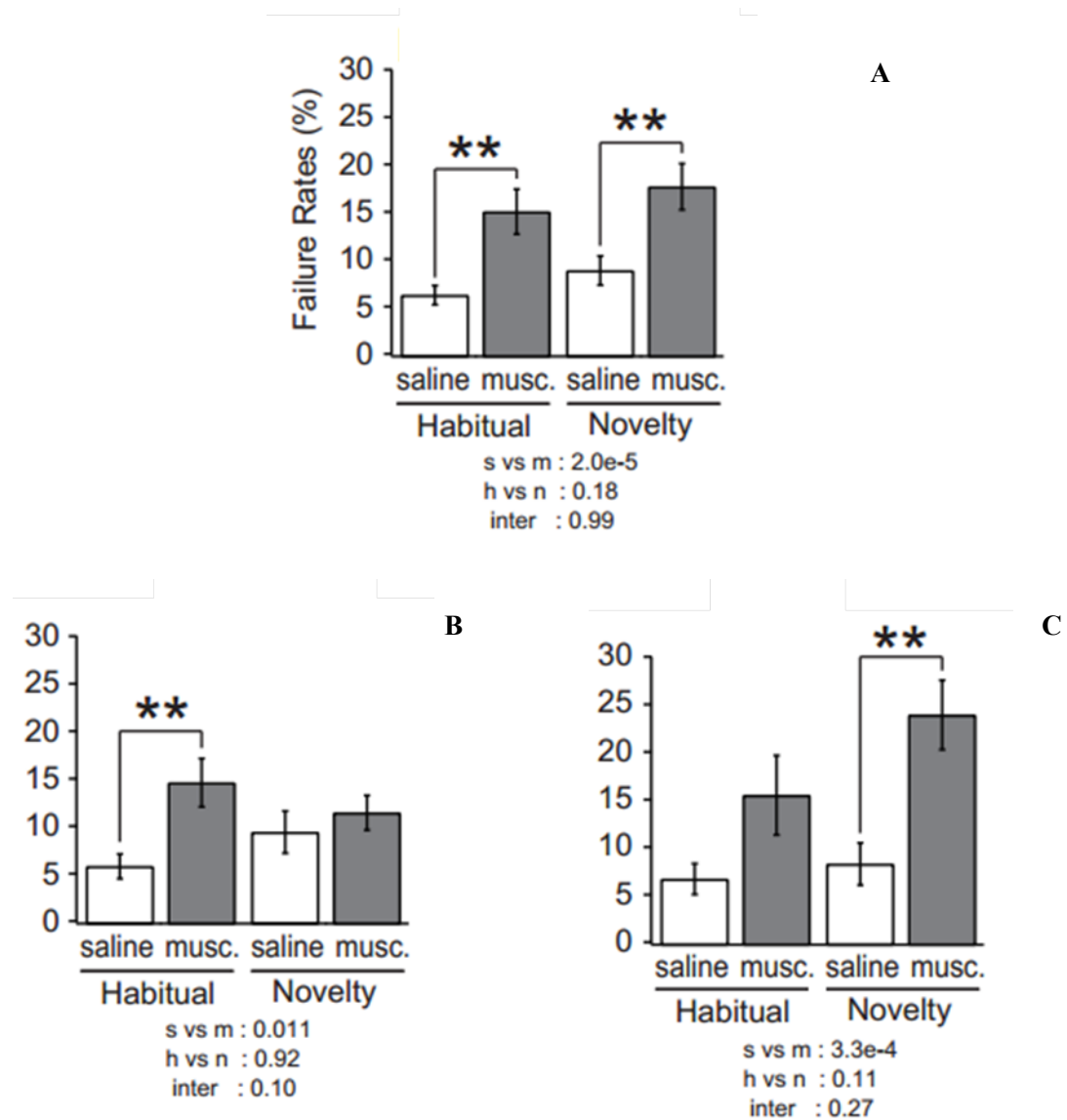


Figure 19 : Pourcentage d’erreurs globales lors de la présentation des CF (Habitual Condition) ou des CN (Novelty Condition) après injection de saline ou de muscimol. A. Moyenne du pourcentage d’erreurs des deux animaux. **B.** Pourcentage d’erreurs du singe F. **C.** Pourcentage d’erreurs du singe Z.

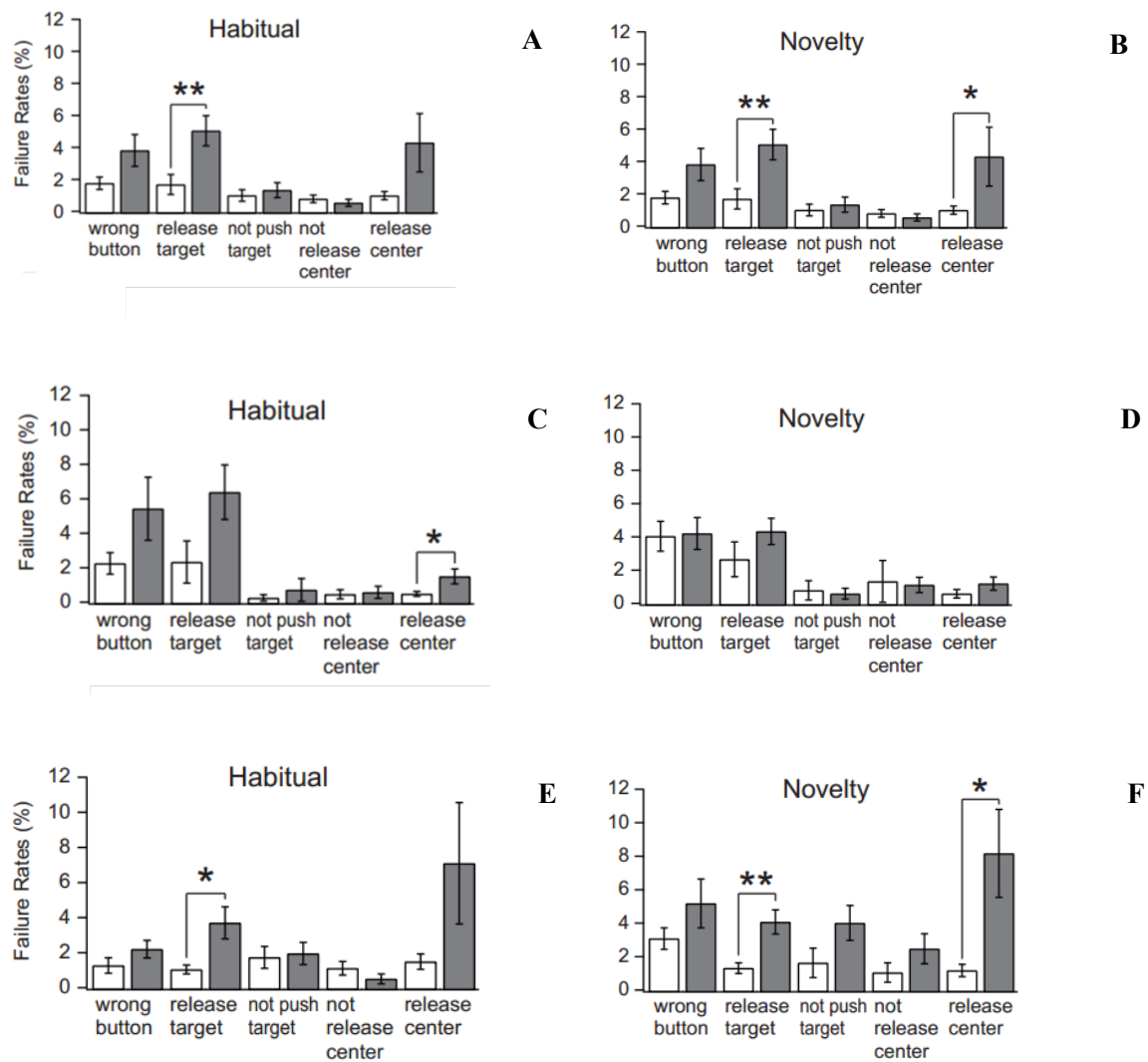


Figure 20: Histogrammes représentant les taux d'erreur, en pourcentage, pour différents comportements. **A.** Résultats des deux animaux en présence des cibles fixes (Habitual Condition) après injection de saline (blanc) ou de muscimol (gris). **B.** Résultats pour les deux animaux en présence des CN (Novelty Condition) après injection de saline (blanc) ou de muscimol (gris). **C.** Histogramme du pourcentage d'erreurs pour le singe F en présence des CF après injection de saline ou de muscimol. **D.** Histogramme du pourcentage d'erreurs pour le singe F en présence des CN après injection de saline (blanc) ou de muscimol (gris). **E.** Histogramme du pourcentage d'erreurs pour le singe Z en présence des CF après injection de saline ou de muscimol. **F.** Histogramme du pourcentage d'erreurs pour le singe Z après injection de saline ou de muscimol.

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

IV. Discussion et Perspectives

IV. 1 Principaux résultats de l'étude

La tâche expérimentale mise au point pour cette étude est la première qui permet de distinguer les processus de prise de décision et d'apprentissage. En effet, les paradigmes expérimentaux utilisés par les autres études, soit les animaux avaient déjà appris la valeur des options qui leurs étaient proposées et ils n'étaient donc pas confrontés à une situation d'apprentissage (Pasquereau et al., 2007); Soit la tâche expérimentale combinait apprentissage et prise de décision, demandant aux sujets d'apprendre à chaque nouvelle session de travail la valeur de nouvelles cible par essais et erreur (Laquitaine et al., 2013).

L'objectif de cette étude était de définir les rôles respectifs des Ganglions de la Base et du Cortex Préfrontal dans les processus de prise de décision et d'apprentissage. Notre hypothèse de départ était que des GB contrôlaient le comportement d'apprentissage dans la phase précoce, puis ils se désengageraient progressivement au fur et à mesure que le CPF, dont la cinétique d'apprentissage était plus longue, prenait le relais. (Pasupathy and Miller, 2005; Samejima and Doya, 2007; Graybiel, 2008). Cette hypothèse est en désaccord avec celle plus couramment admise selon laquelle les GB et le CPF fonctionneraient de manière indépendante, les premiers étant impliqués dans les comportements habituels tandis que le second se chargerait des comportements planifiés (Daw et al., 2005; Daw et al., 2006).

Grace à une ségrégation des processus d'apprentissage et de décision, notre paradigme expérimental permet lui de pouvoir aborder cette question sur les mêmes animaux.

Dans un premier temps, nous nous sommes assuré que cette tâche serait réalisable par les primates non-humains. La première partie de ce travail a donc consisté au conditionnement des animaux et à l'étude de leur comportement dans une tâche où les cibles étaient présentées par blocs de dix essais. Dès le début, les singes connaissant les cibles fixes, ils étaient capables d'optimiser leur comportement dans les blocs présentant ces CF. Néanmoins, ils refusaient d'effectuer les essais comprenant les cibles nouvelles, et par absence d'action, ou par erreur volontaire pour écourter les essais, ils retrouvaient beaucoup plus rapidement les essais les plus faciles pour eux, à savoir ceux comprenant les CF. Il nous a donc fallu modifier un paramètre et exiger que les blocs soient bien des blocs de dix essais, mais de dix essais réussis, pour pouvoir passer au bloc suivant.

Les résultats de cette étude montrent que l'injection de muscimol dans le GPi, structure de sortie des GB, inhibe l'apprentissage des valeurs des cibles. Des études précédentes ont montré que les neurones épineux de taille moyenne du Striatum codaient la valeur de l'action (Samejima et al., 2005; Pasquereau et al., 2007). L'injection de muscimol supprime la transmission de cette information par les GB. D'autre part, nos résultats montrent qu'une inhibition des GB n'empêche pas les animaux de faire de la prise de décision *per se* mais entraîne le ralentissement de ces processus ainsi qu'une augmentation du taux d'erreurs, rapportée à une augmentation des comportements impulsifs chez les animaux. Ces données confirment notre hypothèse de travail selon laquelle les ganglions de la base contrôlent l'apprentissage dans le cortex préfrontal et qu'ils se désengagent progressivement au fur et à mesure de l'apprentissage. Ces résultats, obtenus chez le primate, vont donc à l'encontre d'une relation liant les ganglions de la base aux comportements habituels et réfute l'hypothèse selon laquelle les GB et le CPF fonctionneraient de manière indépendante.

IV. 2 Implication sur la modélisation du réseau cortex-ganglions de la base

Notre approche computationnelle initiale ne tenait pas compte de la possibilité de processus d'apprentissage et de compétition dans le cortex (Leblois et al., 2006; Guthrie et al., 2013). Cependant la structure en colonne du cortex lui confère la capacité d'inhibition latérale et de rétrocontrôle positif, ce qui autorise la mise en place de phénomènes de compétition. Par ailleurs, il existe une libération de dopamine non négligeable dans le cortex, même si elle est environ cent fois moins importante que dans le striatum (McClure et al., 2003; Ramnani et al., 2004) et il y a été mis en évidence des processus plastiques d'apprentissage hebbien sous contrôle dopaminergique (Goldman-Rakic, 1995). Un système à deux vitesses est donc envisageable. Dans un premier temps, la boucle cortex-ganglions de la base dont la dynamique est instable et rapide permet aux processus d'apprentissage de modifier l'équilibre des interactions entre les différentes colonnes corticales. Une fois qu'un déséquilibre est instauré en faveur d'une des colonnes, le cortex peut prendre le relais. Il s'agirait alors d'un procédé de consolidation analogue au modèle qui a été proposé pour la mémoire dans lequel les assemblées neuronales qui sous-tendent les représentations mentales se mettent en place dans l'hippocampe dans un premier temps, puis se cristallisent dans les aires corticales associées (Bontempi et al., 1999). Une fois l'apprentissage terminé, le cortex peut potentiellement décider de façon isolée, s'il est privé des afférences sous-corticales (**Figure 21**).

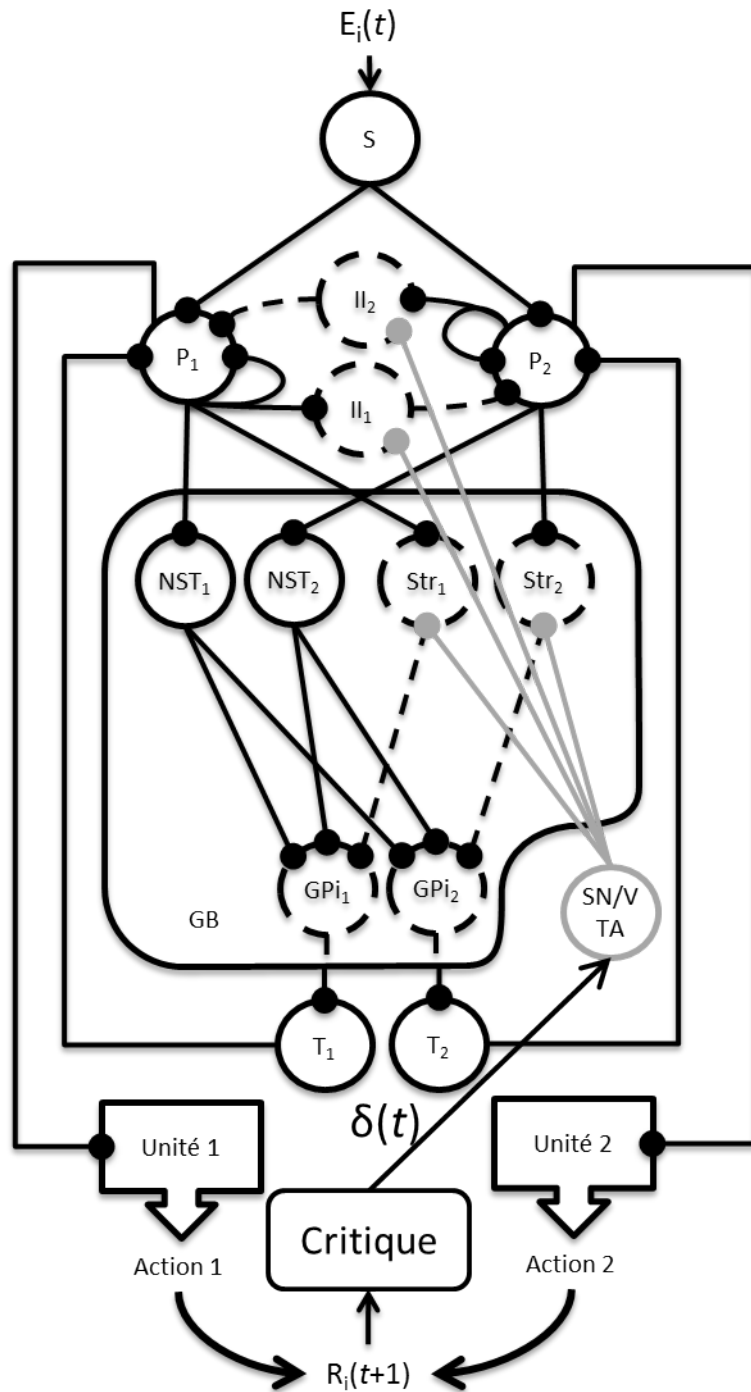


Figure 21 : Adaptation du modèle acteur/critique. Le cortex s'organise en colonnes constituées de plusieurs inter-neurones autour d'un neurone de projection. Une colonne est réduite ici à un module constitué de deux neurones : un neurone pyramidal (P) et un neurone inhibiteur (I), qui sont intégrés dans notre modèle initial. D'après (Boraud, 2015).

IV. 3 Limite de notre étude

Cette étude a été menée chez le primate non-humain, en inhibant la structure principale de sortie des ganglions de la base. Une étude récente menée chez le rongeur (Gage et al., 2010) s'intéresse au rôle des FSI dans les comportements. Au cours de cette étude, Gage et collaborateurs enregistrent simultanément des neurones NEMs et des FSI ainsi que des neurones du Cortex moteur et du Globus Pallidus chez des rats effectuant une tâche à choix simple. Cette étude montre que si l'activité des NEMs est largement distribuée, celle des FSI est coordonnée avec l'initiation du choix de l'action. Cela suggérerait donc que les FSI participeraient à un processus d'information local au niveau du striatum, mais qu'une désinhibition globale des FSI par le GP est importante pour initier le choix de l'action tout en supprimant les alternatives non souhaitées. Il est donc envisageable que l'inhibition, dans notre étude, de la structure de sortie des GB ne soit pas suffisante car elle ne prend pas en compte l'intégration de l'information et comment cette information est intégrée. Cette étude a également montré qu'une inhibition des FSI entraînait un choix aléatoire de la part des rats. Il est donc important de se questionner. En effet ces résultats sont en contradiction avec ceux de notre étude. Il y a plusieurs hypothèses possibles. La première serait que cette différence est due au modèle animale utilisé, en effet nos résultats ne sont peut-être vérifiables que chez le primate non-humain. La seconde raison qui pourrait justifier cette différence est la cible de l'inhibition. En effet l'inhibition dans les travaux de Gage et collaborateurs est induite dans le Striatum alors que dans notre étude nous inhibons le GPi.

IV.4 Perspectives

Notre étude a révélé que lors de processus d'apprentissage décisionnel, les ganglions de la base contrôleraient l'apprentissage dans le cortex préfrontal pour ensuite se désengager au fur et à mesure que l'apprentissage est effectué. Néanmoins, il reste encore de nombreuses zones d'ombres sur ce désengagement des GB. Afin d'éclaircir ce point, il serait intéressant de poursuivre cette étude en inhibant les GB à différents moments de la tâche. En effet, l'inhibition des GB par injection de muscimol dans le GPi à des temps différents au cours de la tâche nous permettrait de statuer quant au degré nécessaire d'apprentissage acquis à l'aide des GB pour que le CPF prenne le relais.

Ajouter une approche électrophysiologique à l'approche pharmacologique utilisée dans cette étude permettrait de collecter d'avantage d'informations quant à l'encodage qui a lieu dans les GB et son devenir lorsque les GB se détachent du processus d'apprentissage laissant place au CPF pour agir majoritairement. Cette approche électrophysiologique pourrait également apporter des informations quant à l'intégration du message du critique par l'acteur. En effet, l'étude de Samejima et Doya 2007 suggère que la valeur de l'action est acquise au sein du putamen. Cependant, une autre possibilité est qu'elle soit apprise au sein du cortex puis transmise aux GB qui sélectionneraient l'action. Cette hypothèse est supportée par un certain nombre de résultats expérimentaux. D'autres structures pertinentes pourraient être les champs oculaires du préfrontal (Amador et al., 2000; Stuphorn et al., 2000b; Roesch and Olson, 2003), le CPFdl (Watanabe, 1996; Leon and Shadlen, 1999) et l'aire intra-pariétale latérale (Platt and Glimcher, 1999). Ces structures présentent en effet une sélectivité à des paramètres moteurs mais également à des paramètres motivationnels. Ces régions des cortex frontaux et pariétaux sont également en étroite interaction. Les processus d'intégration des

paramètres émotionnels, motivationnels et moteurs nécessaires à l'attribution d'une valeur aux actions pourraient donc s'effectuer au niveau cortical.

L'étude menée ici inhibe le résultat global du fonctionnement des ganglions de la base, ce qui ne nous permet donc pas d'obtenir plus d'informations sur l'implication exacte de chaque noyau. Il serait donc intéressant de pouvoir inhiber de manière sélective l'activité de chacune d'entre elle, soit à l'aide d'outils pharmacologiques, soit en utilisant l'optogénétique, ce qui nous permettrait de pouvoir faire des combinaisons d'inhibition et d'observer la résultante sur les comportements d'apprentissage et de décision. Cela permettrait peut-être de mettre en lumière le rôle exact de chaque noyau à chaque moment du processus d'apprentissage décisionnel.

Enfin, pour compléter cette étude et mieux percevoir le rôle éventuel du cortex préfrontal dans les processus d'apprentissage, il serait intéressant de l'inhiber avec des outils pharmacologiques afin d'observer les troubles obtenus dans une tâche comportementale qui permet de dissocier apprentissage et prise de décision *per se* comme celle utilisée dans cette étude.

PUBLICATIONS ANNEXES

V. Publications Annexes

- 1) Dans le cadre d'une étude réalisée au sein de l'équipe de Thomas Boraud, sur les neurones striataux, j'ai participé à l'analyse de résultats expérimentaux. Ces analyses ont été intégrées dans l'article suivant :

Complex population response of dorsal putamen neurons predicts the ability to learn

Laquitaine S¹, **Piron C**, Abellanas D, Loewenstein Y, Boraud T.

PLoS One. 2013 Nov 14;8(11):e80683. doi: 10.1371/journal.pone.0080683. eCollection 2013.

Résumé :

Cet article a étudié les corrélats neuronaux de la variabilité de la performance. Cette étude a été menée sur deux primates non-humains, en étudiant leur comportement d'apprentissage lors d'une tâche à deux choix forcés dite "Two arm bandit-task". Des enregistrements électrophysiologiques du putamen dorsal ont permis de mettre en évidence une double fonction de cette structure. Il a été précédemment montré qu'une population de neurones du Putamen Dorso Latéral déchargeaient en relation avec la valeur de la récompense de l'action choisie. Cette étude identifie les MNSs qui sont sélectifs de la cible et dont l'activité se construit avec l'apprentissage. Nous montrons également que les changements entre les sessions dans la taille de cette population et dans l'intensité avec laquelle elle encode la sélectivité de l'action sont corrélés à la capacité d'apprendre la tâche. De plus, à l'échelle de la population, l'activité dans le putamen dorsal en début de session est corrélée avec la performance à la fin de la session. Cela permet donc de prédire sur le singe apprendra "bien" ou "mal" ce jour-là. Cette étude fournit donc des informations importantes quant aux bases neuronales de la variabilité inter-temporelle de la performance.

2) J'ai également étudié l'erreur de prédiction de la récompense à partir de résultats présents au laboratoire. Cela a donné lieu à un article soumis :

The Dorso Lateral Striatum integrates Reward Prediction Error and Salience but not Hedonic Value: Evidences from electrophysiology in Monkeys using an axiomatic approach.

Camille Piron* ^{1,2}, Benjamin Pasquereau* ³, Thomas Boraud ^{1,2,4}

*equally contributed authors

Résumé :

Il a été proposé que la boucle Cortex-Ganglions de la Base était impliquée dans les processus de prise de décision, jouant le rôle d'un acteur sous le contrôle d'un critique. Le rôle de ce dernier est de fournir des informations en retour sur la politique adoptée par l'acteur via un signal d'Erreur de Prédiction de la Récompense (EPR). Ce signal est supposé être transporté par la Dopamine (DA) au niveau striatal. Cependant, différentes hypothèses ont été émises quant au message encodé par la DA, soumettant l'idée qu'il représente la valeur hédonique ou la salience des options choisies par l'acteur. Afin de clarifier ces théories, une approche axiomatique apportée par les Neurosciences Economiques a été proposée. Une approche par IRMf a confirmé que le signal bold suivait trois axiomes ("Coherence prize dominance", "Coherence lottery dominance", "No surprise equivalence") définis dans un contexte de loteries répétitives avec une probabilité de récompense aléatoire. Cependant les corrélats neuronaux exacts au niveau striatal restent à être démontrer. Nous avons étudié cette question à l'aide d'enregistrements électrophysiologiques dans le Striatum dorso-latéral après l'indication de la délivrance de la récompense en fonction de la probabilité lors d'une tâche du type "two-armed bandit" chez deux primates non-humains. Notre données montrent

qu'environ 4,5% des neurones enregistrés codent pour l'EPR, qu'environ 20% encodent la salience, alors qu'aucun d'entre eux ne code la valeur hédonique. Ces données indiquent que le Striatum a un rôle d'interface entre l'acteur et le critique, mais cette fonction est probablement plus complexe qu'un simple rôle dans le renforcement de l'apprentissage et implique d'autres processus comme l'attention ou encore la motivation.

- 3) J'ai également participé, avec le Professeur Philippe De Deurwaerdère, au sein du Laboratoire Mouvements, Adaption, Cognition, à des travaux visant à étudier le rôle des alcaloïdes mineurs sur les taux intracérébraux de Dopamine.

A tobacco extract containing alkaloids induces distinct effects compared to pure nicotine on dopamine release in the rat

Hanane Khalki, Sylvia Navailles, **Camille L. Piron**, Philippe De Deurwaerdère

Neuroscience Letters, Volume 544, 7 June 2013, Pages 85-88

BIBLIOGRAPHIE

VI. Bibliographie

- Aizman O, Brismar H, Uhlen P, Zettergren E, Levey AI, Forssberg H, Greengard P, Aperia A (2000) Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nature neuroscience* 3:226-230.
- Akins PT, Surmeier DJ, Kitai ST (1990) Muscarinic modulation of a transient K⁺ conductance in rat neostriatal neurons. *Nature* 344:240-242.
- Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences* 12:366-375.
- Albin RL, Young AB, Penney JB (1995) The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 18:63-64.
- Alexander GE, Crutcher MD (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13:266-271.
- Ali-Cherif A, Royere M, Gosset A, Poncet M, Salamon G, Khalil R (1984) Troubles du comportement et de l'activité mentale après intoxication oxycarbonée. Lésions pallidales bilatérales. *Rev Neurol* 140:401-405.
- Allais M (1953) Le comportement de l'homme rationnel devant le risque: critique des postulats et axiomes de l'école Américaine. *Econometrica* 21:503-546.
- Allport FH (1920) The influence of the group upon association and thought. *Journal of experimental psychology* 3:159-182.
- Allport GW, . (1937) *Personality: A psychological interpretation*. New York: Holt.
- Amador N, Schlag-Rey M, Schlag J (2000) Reward-predicting and reward-detecting neuronal activity in the primate supplementary eye field. *Journal of neurophysiology* 84:2166-2170.
- Amemori K, Sawaguchi T (2006) Contrasting effects of reward expectation on sensory and motor memories in primate prefrontal neurons. *Cereb Cortex* 16:1002-1015.
- Anderson ME, Horak FB (1985) Influence of the globus pallidus on arm movements in monkeys. III. Timing of movement-related information. *Journal of neurophysiology* 54:433-448.
- Aosaki T, Graybiel AM, Kimura M (1994) Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys. *Science* 265:412-415.
- Aosaki T, Kimura M, Graybiel AM (1995) Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. *Journal of neurophysiology* 73:1234-1252.
- Apicella P, Ljungberg T, Scarnati E, Schultz W (1991) Responses to reward in monkey dorsal and ventral striatum. *Exp Brain Res* 85:491-500.
- Aristote (2004) *Ethique à Nicomaque*.
- Arkadir D, Morris G, Vaadia E, Bergman H (2004) Independent coding of movement direction and reward prediction by single pallidal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:10047-10056.
- Ashby W (1960) *Design for a Brain: The Origin of Adaptive Behaviour*. London: Chapman and Hall, second edition.
- Bamford NS, Zhang H, Schmitz Y, Wu NP, Cepeda C, Levine MS, Schmauss C, Zakharenko SS, Zablow L, Sulzer D (2004) Heterosynaptic dopamine neurotransmission selects sets of corticostriatal terminals. *Neuron* 42:653-663.
- Barracough DJ, Conroy ML, Lee D (2004) Prefrontal cortex and decision making in a mixed-strategy game. *Nature neuroscience* 7:404-410.
- Barto AG (1995) Adaptive critics and the basal ganglia. In: *Models of Information Processing in the Basal Ganglia* (Houk JC, Davis JL, Beiser DG, eds), pp 215-232. Cambridge MA: The MIT Press.

- Baunez C, Amalric M, Robbins TW (2002) Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:562-568.
- Baunez C, Dias C, Cador M, Amalric M (2005) The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nature neuroscience* 8:484-489.
- Bechara A (2000) Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. *Cerebral Cortex* 10:295-307.
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994) Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50:7-15.
- Ben Hamed S, Duhamel J, Bremmer F, Graf W (2001) Representation of the visual field in the lateral intraparietal area of macaque monkeys: a quantitative receptive field analysis. *Exp Brain Res* 140:127-144.
- Benazzouz A, Gross C, Dupont J, Bioulac B (1992) MPTP induced hemiparkinsonism in monkeys: behavioral, mechanographic, electromyographic and immunohistochemical studies. *Experimental brain research* 90:116-120.
- Bennett BD, Bolam JP (1993) Characterization of calretinin-immunoreactive structures in the striatum of the rat. *Brain research* 609:137-148.
- Benoit-Marand M, Jaber M, Gonon F (2000) Release and elimination of dopamine in vivo in mice lacking the dopamine transporter: functional consequences. *The European journal of neuroscience* 12:2985-2992.
- Bevan MD, Bolam JP (1995) Cholinergic, GABAergic, and glutamate-enriched inputs from the mesopontine tegmentum to the subthalamic nucleus in the rat. *J Neurosci* 15:7105-7120.
- Bevan MD, Smith AD, Bolam JP (1996) The substantia nigra as a site of synaptic integration of functionally diverse information arising from the ventral pallidum and the globus pallidus in the rat. *Neuroscience* 75:5-12.
- Bezard E, Brotchie JM, Gross CE (2001) Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nature reviews Neuroscience* 2:577-588.
- Bhatia KP, Marsden CD (1994) Behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 117:859-876.
- Blanchard TC, Hayden BY (2014) Neurons in dorsal anterior cingulate cortex signal postdecisional variables in a foraging task. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34:646-655.
- Blatt GJ, Andersen RA, Stoner GR (1990) Visual receptive field organization and cortico-cortical connections of the lateral intraparietal area (area LIP) in the macaque. *J Comp Neurol* 299:421-445.
- Bolam JP, Smith Y (1992) The striatum and the globus pallidus send convergent synaptic inputs onto single cells in the entopeduncular nucleus of the rat: a double anterograde labelling study combined with postembedding immunocytochemistry for GABA. *The Journal of comparative neurology* 321:456-476.
- Bolam JP, Wainer BH, Smith AD (1984) Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry, Golgi-impregnation and electron microscopy. *Neuroscience* 12:711-718.
- Bolam JP, Clarke DJ, Smith AD, Somogyi P (1983) A type of aspiny neuron in the rat neostriatum accumulates [3H]gamma-aminobutyric acid: combination of Golgi-staining, autoradiography, and electron microscopy. *The Journal of comparative neurology* 213:121-134.
- Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD (2000) Synaptic organisation of the basal ganglia. *Journal of anatomy* 196 (Pt 4):527-542.
- Bontempi B, Laurent-Demir C, Destrade C, Jaffard R (1999) Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature* 400:671-675.
- Boraud T (2015) Matière à décision.

- Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross CE (2000) Ratio of inhibited-to-activated pallidal neurons decreases dramatically during passive limb movement in the MPTP-treated monkey. *Journal of neurophysiology* 83:1760-1763.
- Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross CE (2001) Dopamine agonist-induced dyskinesias are correlated to both firing pattern and frequency alterations of pallidal neurones in the MPTP-treated monkey. *Brain* 124:546-557.
- Boraud T, Bezard E, Guehl D, Bioulac B, Gross C (1998) Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externalis (GPe) and globus pallidus internalis (GPi) in the MPTP-treated monkey. *Brain research* 787:157-160.
- Bouyer JJ, Park DH, Joh TH, Pickel VM (1984) Chemical and structural analysis of the relation between cortical inputs and tyrosine hydroxylase-containing terminals in rat neostriatum. *Brain research* 302:267-275.
- Bowman EM, Brown VJ (1998) Effects of excitotoxic lesions of the rat ventral striatum on the perception of reward cost. *Exp Brain Res* 123:439-448.
- Bowman EM, Aigner TG, Richmond BJ (1996) Neural signals in the monkey ventral striatum related to motivation for juice and cocaine rewards. *J Neurophysiol* 75:1061-1073.
- Brochie P, Iansek R, Horne MK (1991) Motor function of the monkey globus pallidus. 1. Neuronal discharge and parameters of movement. *Brain : a journal of neurology* 114 (Pt 4):1667-1683.
- Brown RG, Jahanshahi M, Marsden CD (1993) Response choice in Parkinson's disease. The effects of uncertainty and stimulus-response compatibility. *Brain* 116 (Pt 4):869-885.
- Bruni L, Sugden R (2007) The road not taken: how psychology was removed from economics, and how it might be brought back. *Economic Journal* 117:146-173.
- Bryden DW, Burton AC, Kashtelyan V, Barnett BR, Roesch MR (2012) Response inhibition signals and miscoding of direction in dorsomedial striatum. *Frontiers in integrative neuroscience* 6:69.
- Caille I, Dumartin B, Bloch B (1996) Ultrastructural localization of D1 dopamine receptor immunoreactivity in rat striatonigral neurons and its relation with dopaminergic innervation. *Brain research* 730:17-31.
- Calabresi P, Mercuri NB, Bernardi G (1990a) Synaptic and intrinsic control of membrane excitability of neostriatal neurons. II. An in vitro analysis. *J Neurophysiol* 63:663-675.
- Calabresi P, Mercuri NB, Stefani A, Bernardi G (1990b) Synaptic and intrinsic control of membrane excitability of neostriatal neurons. I. An in vivo analysis. *J Neurophysiol* 63:651-662.
- Calabresi P, Mercuri N, Stanzione P, Stefani A, Bernardi G (1987) Intracellular studies on the dopamine-induced firing inhibition of neostriatal neurons in vitro: evidence for D1 receptor involvement. *Neuroscience* 20:757-771.
- Calabresi P, Centonze D, Gubellini P, Pisani A, Bernardi G (2000) Acetylcholine-mediated modulation of striatal function. *Trends in neurosciences* 23:120-126.
- Cardinal RN, Pennicott DR, Sugathapala CL, Robbins TW, Everitt BJ (2001) Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science* 292:2499-2501.
- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD (1998) Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280:747-749.
- Cepeda C, Buchwald NA, Levine MS (1993) Neuromodulatory actions of dopamine in the neostriatum are dependent upon the excitatory amino acid receptor subtypes activated. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90:9576-9580.
- Chang HT, Kita H (1992) Interneurons in the rat striatum: relationships between parvalbumin neurons and cholinergic neurons. *Brain research* 574:307-311.

- Charron S, Koechlin E (2010) Divided representation of concurrent goals in the human frontal lobes. *Science* 328:360-363.
- Chergui K, Akaoka H, Charlety PJ, Saunier CF, Buda M, Chouvet G (1994) Subthalamic nucleus modulates burst firing of nigral dopamine neurones via NMDA receptors. *Neuroreport* 5:1185-1188.
- Chesselet MF, Delfs JM (1996) Basal ganglia and movement disorders: an update. *Trends in neurosciences* 19:417-422.
- Chevalier G, Thierry AM, Shibazaki T, Feger J (1981) Evidence for a GABAergic inhibitory nigrotectal pathway in the rat. *Neuroscience letters* 21:67-70.
- Clark L, Manes F, Antoun N, Sahakian BJ, Robbins TW (2003) The contributions of lesion laterality and lesion volume to decision-making impairment following frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 41:1474-1483.
- Colby CL, Duhamel JR, Goldberg ME (1996) Visual, presaccadic, and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. *Journal of neurophysiology* 76:2841-2852.
- Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P, Jordan N (1994) Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain* 117 (Pt 3):517-529.
- Cromwell HC, Schultz W (2003) Effects of expectations for different reward magnitudes on neuronal activity in primate striatum. *J Neurophysiol* 89:2823-2838.
- Cromwell HC, Hassani OK, Schultz W (2005) Relative reward processing in primate striatum. *Exp Brain Res* 162:520-525.
- Damasio AR (1994) Descartes' error and the future of human life. *Scientific American* 271:144.
- Darbaky Y, Baunez C, Arecchi P, Legallet E, Apicella P (2005) Reward-related neuronal activity in the subthalamic nucleus of the monkey. *Neuroreport* 16:1241-1244.
- Daw ND, Niv Y, Dayan P (2005) Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nature neuroscience* 8:1704-1711.
- Daw ND, O'Doherty JP, Dayan P, Seymour B, Dolan RJ (2006) Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature* 441:876-879.
- DeLong MR (1971) Activity of pallidal neurons during movement. *Journal of neurophysiology* 34:414-427.
- DeLong MR (1972) Activity of basal ganglia neurons during movement. *Brain research* 40:127-135.
- DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in neurosciences* 13:281-285.
- DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP (1985) Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *Journal of neurophysiology* 53:530-543.
- DeLong MR, Alexander GE, Mitchell SJ, Richardson RT (1986) The contribution of basal ganglia to limb control. *Prog Brain Res* 64:161-174.
- DeLong MR, Georgopoulos AP, Crutcher MD, Mitchell SJ, Richardson RT, Alexander GE (1984) Functional organization of the basal ganglia: contributions of single-cell recording studies. *Ciba Foundation symposium* 107:64-82.
- Deniau JM, Chevalier G (1985) Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. II. The striato-nigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain research* 334:227-233.
- Desban M, Gauchy C, Kemel ML, Besson MJ, Glowinski J (1989) Three-dimensional organization of the striosomal compartment and patchy distribution of striatonigral projections in the matrix of the cat caudate nucleus. *Neuroscience* 29:551-566.
- Dias R, Robbins TW, Roberts AC (1996) Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 380:69-72.

- Dickhaut J, McCabe K, Nagode JC, Rustichini A, Smith K, Pardo JV (2003) The impact of the certainty context on the process of choice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:3536-3541.
- Dimova R, Vuillet J, Seite R (1980) Study of the rat neostriatum using a combined Golgi-electron microscope technique and serial sections. *Neuroscience* 5:1581-1596.
- Dreher JC, Kohn P, Berman KF (2006) Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cereb Cortex* 16:561-573.
- Dugast C, Souliere F, Schmitt P, Casanovas JM, Fattaccini CM, Mocaer E, Lesourd M, Renaud B, Artigas F, Hamon M, Chouvet G (1998) Is the potent 5-HT_{1A} receptor agonist, alnespirone (S-20499), affecting dopaminergic systems in the rat brain? *European journal of pharmacology* 350:171-180.
- Eagle DM, Baunez C (2010) Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 34:50-72.
- Ehringer H, Hornykiewicz O (1960) [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system.]. *Klin Wochenschr* 38:1236-1239.
- Einhorn J, Hogarth RM (1985) Ambiguity and uncertainty in probabilistic inference In: *Psychological Review*, pp 433-461.
- Elias S, Joshua M, Goldberg JA, Heimer G, Arkadir D, Morris G, Bergman H (2007) Statistical properties of pauses of the high-frequency discharge neurons in the external segment of the globus pallidus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:2525-2538.
- Ellsberg D (1961) Risk, Ambiguity, and the Savage Axioms. *Quarterly Journal of Economics* 75 (4) 643-669.
- Eslinger PJ, Damasio AR (1985) Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 35:1731-1741.
- Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, Arroyo M, Robledo P, Robbins TW (1999) Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann N Y Acad Sci* 877:412-438.
- Feger J, Crossman AR (1984) Identification of different subpopulations of neostriatal neurones projecting to globus pallidus or substantia nigra in the monkey: a retrograde fluorescence double-labelling study. *Neuroscience letters* 49:7-12.
- Feger J, Bevan M, Crossman AR (1994) The projections from the parafascicular thalamic nucleus to the subthalamic nucleus and the striatum arise from separate neuronal populations: a comparison with the corticostriatal and corticosubthalamic efferents in a retrograde fluorescent double-labelling study. *Neuroscience* 60:125-132.
- Fenelon G, Francois C, Percheron G, Yelnik J (1990) Topographic distribution of pallidal neurons projecting to the thalamus in macaques. *Brain research* 520:27-35.
- Filion M, Tremblay L (1991) Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain research* 547:142-151.
- Filion M, Tremblay L, Bedard PJ (1988) Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. *Brain research* 444:165-176.
- Fiske ST, Taylor SE (1991) *Social cognition* (2nd edn.). New York: McGraw Hill.
- Flaherty AW, Graybiel AM (1991) Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. Projections from physiologically mapped body-part representations. *Journal of neurophysiology* 66:1249-1263.
- Flaherty AW, Graybiel AM (1993) Two input systems for body representations in the primate striatal matrix: experimental evidence in the squirrel monkey. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 13:1120-1137.
- Flaherty AW, Graybiel AM (1994) Input-output organization of the sensorimotor striatum in the squirrel monkey. *J Neurosci* 14:599-610.

- Frank MJ (2006) Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw* 19:1120-1136.
- Freund TF, Powell JF, Smith AD (1984) Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience* 13:1189-1215.
- Fujimoto K, Kita H (1993) Response characteristics of subthalamic neurons to the stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Brain research* 609:185-192.
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1989) Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology* 61:331-349.
- Futami T, Takakusaki K, Kitai ST (1995) Glutamatergic and cholinergic inputs from the pedunculo pontine tegmental nucleus to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. *Neuroscience research* 21:331-342.
- Gabriel M, Sparenborg S (1987) Posterior cingulate cortical lesions eliminate learning-related unit activity in the anterior cingulate cortex. *Brain research* 409:151-157.
- Gabriel M, Orona E, Foster K, Lambert RW (1980) Cingulate cortical and anterior thalamic neuronal correlates of reversal learning in rabbits. *Journal of comparative and physiological psychology* 94:1087-1100.
- Gage GJ, Stoetzner CR, Wiltschko AB, Berke JD (2010) Selective activation of striatal fast-spiking interneurons during choice execution. *Neuron* 67:466-479.
- Galarraga E, Hernandez-Lopez S, Reyes A, Miranda I, Bermudez-Rattoni F, Vilchis C, Bargas J (1999) Cholinergic modulation of neostriatal output: a functional antagonism between different types of muscarinic receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19:3629-3638.
- Galvan A, Villalba RM, West SM, Maidment NT, Ackerson LC, Smith Y, Wichmann T (2005) GABAergic modulation of the activity of globus pallidus neurons in primates: in vivo analysis of the functions of GABA receptors and GABA transporters. *Journal of neurophysiology* 94:990-1000.
- Gehring WJ, Willoughby AR (2002) The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science* 295:2279-2282.
- Georgopoulos AP, DeLong MR, Crutcher MD (1983) Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *J Neurosci* 3:1586-1598.
- Gerfen CR (1984) The neostriatal mosaic: compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature* 311:461-464.
- Gerfen CR (1985) The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. *The Journal of comparative neurology* 236:454-476.
- Gerfen CR (1992) The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends in neurosciences* 15:133-139.
- Gerfen CR, Young WS, 3rd (1988) Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: an in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain research* 460:161-167.
- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ, Jr., Sibley DR (1990) D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250:1429-1432.
- Geva N, Mintz A (1997) Decision making on war and peace: The cognitive-rational debate. Boulder: Lynne Rienner Publishers, Inc.
- Glimcher P (2002) Decisions, decisions, decisions: choosing a biological science of choice. *Neuron* 36:323-332.
- Glimcher PW, Rustichini A (2010) Neuroeconomics: The Consilience of Brain and Decision. *Science* 306:447-452.
- Glimcher PW, Dorris MC, Bayer HM (2005) Physiological utility theory and the neuroeconomics of choice. *Games Econ Behav* 52:213-256.

- Gnadt JW, Andersen RA (1988) Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque. *Experimental brain research* 70:216-220.
- Gold JI, Shadlen MN (2002) Banburismus and the brain: decoding the relationship between sensory stimuli, decisions, and reward. *Neuron* 36:299-308.
- Goldman-Rakic PS (1995) Cellular basis of working memory. *Neuron* 14:477-485.
- Goldman PS, Nauta WJ (1977) An intricately patterned prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *The Journal of comparative neurology* 72:369-386.
- Gonon F (1997) Prolonged and extrasynaptic excitatory action of dopamine mediated by D1 receptors in the rat striatum in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17:5972-5978.
- Graveland GA, DiFiglia M (1985) The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain research* 327:307-311.
- Graybiel AM (1990) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in neurosciences* 13:244-254.
- Graybiel AM (2008) Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annual review of neuroscience* 31:359-387.
- Graybiel AM, Ragsdale CW, Jr. (1978) Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 75:5723-5726.
- Graybiel AM, Ragsdale CW, Jr., Yoneoka ES, Elde RP (1981) An immunohistochemical study of enkephalins and other neuropeptides in the striatum of the cat with evidence that the opiate peptides are arranged to form mosaic patterns in register with the striosomal compartments visible by acetylcholinesterase staining. *Neuroscience* 6:377-397.
- Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M (1994) The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 265:1826-1831.
- Groves PM (1983) A theory of the functional organization of the neostriatum and the neostriatal control of voluntary movement. *Brain research* 286:109-132.
- Groves PM, Linder JC, Young SJ (1994) 5-hydroxydopamine-labeled dopaminergic axons: three-dimensional reconstructions of axons, synapses and postsynaptic targets in rat neostriatum. *Neuroscience* 58:593-604.
- Guthrie M, Leblois A, Garenne A, Boraud T (2013) Interaction between cognitive and motor cortico-basal ganglia loops during decision making: a computational study. *Journal of neurophysiology* 109:3025-3040.
- Haber S, McFarland NR (2001) The place of the thalamus in frontal cortical-basal ganglia circuits. *Neuroscientist* 7:315-324.
- Haber SN, Fudge JL, McFarland NR (2000) Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 20:2369-2382.
- Haber SN, Kunishio K, Mizobuchi M, Lynd-Balta E (1995) The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15:4851-4867.
- Handel A, Glimcher PW (1999) Quantitative analysis of substantia nigra pars reticulata activity during a visually guided saccade task. *J Neurophysiol* 82:3458-3475.
- Harnois C, Filion M (1982) Pallidofugal projections to thalamus and midbrain: a quantitative antidromic activation study in monkeys and cats. *Experimental brain research* 47:277-285.
- Hassani OK, Cromwell HC, Schultz W (2001) Influence of expectation of different rewards on behavior-related neuronal activity in the striatum. *J Neurophysiol* 85:2477-2489.
- Hassani OK, Francois C, Yelnik J, Feger J (1997) Evidence for a dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain research* 749:88-94.

- Hayes-Roth B, Hayes-Roth F (1979) A cognitive model of planning. *Cognitive Science* 3:275-310.
- Hazrati LN, Parent A, Mitchell S, Haber SN (1990) Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in primates: a PHA-L anterograde tracing study. *Brain research* 533:171-175.
- Hernandez-Lopez S,argas J, Surmeier DJ, Reyes A, Galarraga E (1997) D1 receptor activation enhances evoked discharge in neostriatal medium spiny neurons by modulating an L-type Ca²⁺ conductance. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17:3334-3342.
- Hikosaka O (1989) Role of basal ganglia in saccades. *Rev Neurol (Paris)* 145:580-586.
- Hikosaka O, Wurtz RH (1983) Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. I. Relation of visual and auditory responses to saccades. *Journal of neurophysiology* 49:1230-1253.
- Hikosaka O, Sakamoto M, Usui S (1989a) Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. *J Neurophysiol* 61:780-798.
- Hikosaka O, Sakamoto M, Usui S (1989b) Functional properties of monkey caudate neurons. II. Visual and auditory responses. *J Neurophysiol* 61:799-813.
- Hoch SJ, Kunreuther HC, Gunther RE (2001) Wharton on making decisions. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Hoffman WF, Moore M, Templin R, McFarland B, Hitzemann RJ, Mitchell SH (2006) Neuropsychological function and delay discounting in methamphetamine-dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl)* 188:162-170.
- Hollerman JR, Schultz W (1998) Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci* 1:304-309.
- Houk JC, Adams JL, Barto AG (1995) A model of how the basal ganglia generate and use neural signals that predict reinforcement. In: *Models of Information Processing in the Basal Ganglia* (Houk JC, Davis JL, Beiser DG, eds), pp 215-232. Cambridge MA: The MIT Press.
- Hu XT, Wang RY (1988) Comparison of effects of D-1 and D-2 dopamine receptor agonists on neurons in the rat caudate putamen: an electrophysiological study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 8:4340-4348.
- Hull CD, Bernardi G, Buchwald NA (1970) Intracellular responses of caudate neurons to brain stem stimulation. *Brain Res* 22:163-179.
- Hymas N, Lees A, Bolton D, Epps K, Head D (1991) The neurology of obsessional slowness. *Brain* 114 (Pt 5):2203-2233.
- Ichinohe N, Iwatsuki H, Shoumura K (2001) Intrastriatal targets of projection fibers from the central lateral nucleus of the rat thalamus. *Neuroscience letters* 302:105-108.
- Ito S, Stuphorn V, Brown JW, Schall JD (2003) Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding. *Science* 302:120-122.
- Iyengar (1991) *Is Anyone Responsible?: How Television Frames Political Issues*. Chicago: University Of Chicago Press.
- Izquierdo A, Suda RK, Murray EA (2004) Bilateral orbital prefrontal cortex lesions in rhesus monkeys disrupt choices guided by both reward value and reward contingency. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:7540-7548.
- Joel D, Niv Y, Ruppin E (2002) Actor-critic models of the basal ganglia: new anatomical and computational perspectives. *Neural Netw* 15:535-547.
- Jordan N, Sagar HJ, Cooper JA (1992) Cognitive components of reaction time in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:658-664.
- Joseph JP, Boussaoud D (1985) Role of the cat substantia nigra pars reticulata in eye and head movements. I. Neural activity. *Exp Brain Res* 57:286-296.

- Kasanetz F, Riquelme LA, O'Donnell P, Murer MG (2006) Turning off cortical ensembles stops striatal Up states and elicits phase perturbations in cortical and striatal slow oscillations in rat in vivo. *The Journal of physiology* 577:97-113.
- Kato M, Hikosaka K (1995) Function of the indirect pathway in the basal ganglia oculomotor system: visuo-oculomotor activities of external pallidum neurons. In: *Age-related dopamine-deficient disorders* (Segawa M, Nomura Y, eds), pp 178-187: Karger.
- Katz D, Allport FH (1931) *Student attitudes: A report of the Syracuse University reaction study*. Syracuse, New York: Craftsman.
- Kawagoe R, Takikawa Y, Hikosaka O (1998) Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nature neuroscience* 1:411-416.
- Kawagoe R, Takikawa Y, Hikosaka O (2004) Reward-predicting activity of dopamine and caudate neurons--a possible mechanism of motivational control of saccadic eye movement. *J Neurophysiol* 91:1013-1024.
- Kawaguchi Y (1992) Large aspiny cells in the matrix of the rat neostriatum in vitro: physiological identification, relation to the compartments and excitatory postsynaptic currents. *Journal of neurophysiology* 67:1669-1682.
- Kawaguchi Y (1993) Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *J Neurosci* 13:4908-4923.
- Kawaguchi Y, Wilson CJ, Emson PC (1990) Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 10:3421-3438.
- Kawaguchi Y, Aosaki T, Kubota Y (1997) Cholinergic and GABAergic interneurons in the striatum. *Nihon shinkei seishin yakurigaku zasshi = Japanese journal of psychopharmacology* 17:87-90.
- Kawaguchi Y, Wilson CJ, Augood SJ, Emson PC (1995) Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends in neurosciences* 18:527-535.
- Kemp JM, Powell TP (1970) The cortico-striate projection in the monkey. *Brain : a journal of neurology* 93:525-546.
- Kennerley SW, Dahmubed AF, Lara AH, Wallis JD (2009) Neurons in the frontal lobe encode the value of multiple decision variables. *Journal of cognitive neuroscience* 21:1162-1178.
- Khamassi M, Enel P, Dominey PF, Procyk E (2013) Medial prefrontal cortex and the adaptive regulation of reinforcement learning parameters. *Progress in brain research* 202:441-464.
- Kimura M, Rajkowski J, Evarts E (1984) Tonically discharging putamen neurons exhibit set-dependent responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 81:4998-5001.
- Kimura M, Yamada H, Matsumoto N (2003) Tonically active neurons in the striatum encode motivational contexts of action. *Brain Dev* 25 Suppl 1:S20-23.
- Kincaid AE, Zheng T, Wilson CJ (1998) Connectivity and convergence of single corticostriatal axons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18:4722-4731.
- Kita H (1993) GABAergic circuits of the striatum. *Progress in brain research* 99:51-72.
- Kita H, Kitai ST (1988) Glutamate decarboxylase immunoreactive neurons in rat neostriatum: their morphological types and populations. *Brain research* 447:346-352.
- Kiyatkin EA, Rebec GV (1999) Striatal neuronal activity and responsiveness to dopamine and glutamate after selective blockade of D1 and D2 dopamine receptors in freely moving rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19:3594-3609.
- Knight F (1921) *Risk, Uncertainty, and Profit*. Boston and New York: Houghton Mifflin.

- Kobayashi S, Lauwereyns J, Koizumi M, Sakagami M, Hikosaka O (2002) Influence of reward expectation on visuospatial processing in macaque lateral prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology* 87:1488-1498.
- Koos T, Tepper JM (1999) Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat Neurosci* 2:467-472.
- Koos T, Tepper JM (2002) Dual cholinergic control of fast-spiking interneurons in the neostriatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:529-535.
- Kouneiher F, Charron S, Koechlin E (2009) Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex. *Nature neuroscience* 12:939-945.
- Kubota Y, Inagaki S, Shimada S, Kito S, Eckenstein F, Tohyama M (1987) Neostriatal cholinergic neurons receive direct synaptic inputs from dopaminergic axons. *Brain research* 413:179-184.
- Kunishio K, Haber SN (1994) Primate cingulostriatal projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input. *The Journal of comparative neurology* 350:337-356.
- Laplane D, Levasseur M, Pillon B, Dubois B, Baulac M, Mazoyer B, Tran Dinh S, Sette G, Danze F, Baron JC (1989) Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain* 112 (Pt 3):699-725.
- Lapper SR, Bolam JP (1992) Input from the frontal cortex and the parafascicular nucleus to cholinergic interneurons in the dorsal striatum of the rat. *Neuroscience* 51:533-545.
- Laquitaine S, Piron C, Abellanas D, Loewenstein Y, Boraud T (2013) Complex population response of dorsal putamen neurons predicts the ability to learn. *PloS one* 8:e80683.
- Lau B, Glimcher PW (2008) Value representations in the primate striatum during matching behavior. *Neuron* 58:451-463.
- Le Moine C, Bloch B (1995) D1 and D2 dopamine receptor gene expression in the rat striatum: sensitive cRNA probes demonstrate prominent segregation of D1 and D2 mRNAs in distinct neuronal populations of the dorsal and ventral striatum. *J Comp Neurol* 355:418-426.
- Leblois A, Boraud T, Meissner W, Bergman H, Hansel D (2006) Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:3567-3583.
- Lee Y, Kim YT, Seo E, Park O, Jeong SH, Kim SH, Lee SJ (2007) Dissociation of emotional decision-making from cognitive decision-making in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*.
- Leon MI, Shadlen MN (1999) Effect of expected reward magnitude on the response of neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the macaque. *Neuron* 24:415-425.
- Lerner JS, Keltner D (2001) Fear, anger, and risk. *Journal of personality and social psychology* 81:146-159.
- Lerner JS, Li Y, Weber EU (2013) The financial costs of sadness. *Psychological science* 24:72-79.
- Lerner JS, Li Y, Valdesolo P, Kassam K (2014) Emotion and Decision Making. *Annual review of psychology*.
- Leszczuk MH, Flaherty CF (2000) Lesions of nucleus accumbens reduce instrumental but not consummatory negative contrast in rats. *Behav Brain Res* 116:61-79.
- Levesque JC, Parent A (2005a) GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20:574-584.
- Levesque M, Parent A (2005b) The striatofugal fiber system in primates: a reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:11888-11893.

- Levine MS, Li Z, Cepeda C, Cromwell HC, Altemus KL (1996a) Neuromodulatory actions of dopamine on synaptically-evoked neostriatal responses in slices. *Synapse* 24:65-78.
- Levine MS, Altemus KL, Cepeda C, Cromwell HC, Crawford C, Ariano MA, Drago J, Sibley DR, Westphal H (1996b) Modulatory actions of dopamine on NMDA receptor-mediated responses are reduced in D1A-deficient mutant mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:5870-5882.
- Levy R, Goldman-Rakic PS (2000) Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental brain research* 133:23-32.
- Levy R, Hazrati LN, Herrero MT, Vila M, Hassani OK, Mouroux M, Ruberg M, Asensi H, Agid Y, Feger J, Obeso JA, Parent A, Hirsch EC (1997) Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and Parkinsonian states. *Neuroscience* 76:335-343.
- Liles SL, Updyke BV (1985) Projection of the digit and wrist area of precentral gyrus to the putamen: relation between topography and physiological properties of neurons in the putamen. *Brain research* 339:245-255.
- Lindvall O, Bjorklund A (1978) Anatomy of the dopaminergic neuron systems in the rat brain. *Advances in biochemical psychopharmacology* 19:1-23.
- Loewenstein G, Hsee CK, Welch N (2001) Risk as feelings. *Psychological Bulletin* 127(2):267-286.
- Mailly P, Charpier S, Menetrey A, Deniau JM (2003) Three-dimensional organization of the recurrent axon collateral network of the substantia nigra pars reticulata neurons in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23:5247-5257.
- Malapani C, Pillon B, Dubois B, Agid Y (1994) Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Neurology* 44:319-326.
- Mallet L et al. (2008) Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *The New England journal of medicine* 359:2121-2134.
- Mallet N, Le Moine C, Charpier S, Gonon F (2005) Feedforward inhibition of projection neurons by fast-spiking GABA interneurons in the rat striatum in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25:3857-3869.
- Manes F, Sahakian B, Clark L, Rogers R, Antoun N, Aitken M, Robbins T (2002) Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain* 125:624-639.
- Matsumura M, Kojima J, Gardiner TW, Hikosaka O (1992) Visual and oculomotor functions of monkey subthalamic nucleus. *J Neurophysiol* 67:1615-1632.
- McClure SM, Berns GS, Montague PR (2003) Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 38:339-346.
- McCoy AN, Crowley JC, Haghighian G, Dean HL, Platt ML (2003) Saccade reward signals in posterior cingulate cortex. *Neuron* 40:1031-1040.
- McDonald AJ (1991) Organization of amygdaloid projections to the prefrontal cortex and associated striatum in the rat. *Neuroscience* 44:1-14.
- Middleton FA, Strick PL (2000) Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 42:183-200.
- Milea D, Lobel E, Lehericy S, Pierrot-Deseilligny C, Berthoz A (2005) Cortical mechanisms of saccade generation from execution to decision. *Ann N Y Acad Sci* 1039:232-238.
- Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience* 24:167-202.
- Mink JW (1996) The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in neurobiology* 50:381-425.

- Mink JW, Thach WT (1991) Basal ganglia motor control. II. Late pallidal timing relative to movement onset and inconsistent pallidal coding of movement parameters. *Journal of neurophysiology* 65:301-329.
- Mink JW, Thach WT (1993) Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr Opin Neurobiol* 3:950-957.
- Mirenowicz J, Schultz W (1996) Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature* 379:449-451.
- Mitchell SJ, Richardson RT, Baker FH, DeLong MR (1987) The primate globus pallidus: neuronal activity related to direction of movement. *Exp Brain Res* 68:491-505.
- Monakow KH, Akert K, Kunzle H (1978) Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Experimental brain research* 33:395-403.
- Montague PR, Berns GS (2002) Neural economics and the biological substrates of valuation. *Neuron* 36:265-284.
- Montague PR, Dayan P, Sejnowski TJ (1996) A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *J Neurosci* 16:1936-1947.
- Moriarty J, Varma AR, Stevens J, Fish M, Trimble MR, Robertson MM (1997) A volumetric MRI study of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 49:410-415.
- Morris G, Arkadir D, Nevet A, Vaadia E, Bergman H (2004) Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron* 43:133-143.
- Mouroux M, Hassani OK, Feger J (1997) Electrophysiological and Fos immunohistochemical evidence for the excitatory nature of the parafascicular projection to the globus pallidus. *Neuroscience* 81:387-397.
- Nadjar A, Brotchie JM, Guigoni C, Li Q, Zhou SB, Wang GJ, Ravenscroft P, Georges F, Crossman AR, Bezard E (2006) Phenotype of striatofugal medium spiny neurons in parkinsonian and dyskinetic nonhuman primates: a call for a reappraisal of the functional organization of the basal ganglia. *J Neurosci* 26:8653-8661.
- Nakamura K, Hikosaka O (2006) Role of dopamine in the primate caudate nucleus in reward modulation of saccades. *J Neurosci* 26:5360-5369.
- Nambu A (2004) A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res* 143:461-466.
- Nambu A, Kaneda K, Tokuno H, Takada M (2002) Organization of corticostriatal motor inputs in monkey putamen. *J Neurophysiol* 88:1830-1842.
- Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, Ikeuchi Y, Hasegawa N (2000) Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 84:289-300.
- Newsome WT, Britten KH, Movshon JA (1989) Neuronal correlates of a perceptual decision. *Nature* 341:52-54.
- Nicola SM, Surmeier J, Malenka RC (2000) Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annual review of neuroscience* 23:185-215.
- Nicola SM, Woodward Hopf F, Hjelmstad GO (2004) Contrast enhancement: a physiological effect of striatal dopamine? *Cell Tissue Res* 318:93-106.
- Nieoullon A, Kerkerian-Le Goff L (1992) Cellular interactions in the striatum involving neuronal systems using "classical" neurotransmitters: possible functional implications. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 7:311-325.
- Niki H, Watanabe M (1979) Prefrontal and cingulate unit activity during timing behavior in the monkey. *Brain Res* 171:213-224.
- O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C (2001) Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature neuroscience* 4:95-102.
- O'Donnell P (2003) Dopamine gating of forebrain neural ensembles. *The European journal of neuroscience* 17:429-435.

- O'Donnell P, Grace AA (1995) Different effects of subchronic clozapine and haloperidol on dye-coupling between neurons in the rat striatal complex. *Neuroscience* 66:763-767.
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, DeLong MR, Olanow CW (2000) Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. *Ann Neurol* 47:S22-32; discussion S32-24.
- Olson CR, Musil SY, Goldberg ME (1996) Single neurons in posterior cingulate cortex of behaving macaque: eye movement signals. *Journal of neurophysiology* 76:3285-3300.
- Owen AM, Iddon JL, Hodges JR, Summers BA, Robbins TW (1997) Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 35:519-532.
- Padoa-Schioppa C, Assad JA (2006) Neurons in the orbitofrontal cortex encode economic value. *Nature* 441:223-226.
- Pagonabarraga J, Garcia-Sanchez C, Llebaria G, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J (2007) Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22:1430-1435.
- Palminteri S, Boraud T, Lafargue G, Dubois B, Pessiglione M (2009) Brain hemispheres selectively track the expected value of contralateral options. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29:13465-13472.
- Pare D, Hazrati LN, Parent A, Steriade M (1990) Substantia nigra pars reticulata projects to the reticular thalamic nucleus of the cat: a morphological and electrophysiological study. *Brain Res* 535:139-146.
- Parent A, De Bellefeuille L (1983) The pallidointralaminar and pallidonigral projections in primate as studied by retrograde double-labeling method. *Brain research* 278:11-27.
- Parent A, Hazrati LN (1993) Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. *Trends in neurosciences* 16:111-116.
- Parent A, Hazrati LN (1995a) Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain research Brain research reviews* 20:128-154.
- Parent A, Hazrati LN (1995b) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain research Brain research reviews* 20:91-127.
- Parent A, Cicchetti F (1998) The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord* 13:199-202.
- Pasquereau B, Nadjar A, Arkadir D, Bezard E, Goillandeau M, Bioulac B, Gross CE, Boraud T (2007) Shaping of motor responses by incentive values through the basal ganglia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:1176-1183.
- Pasupathy A, Miller EK (2005) Different time courses of learning-related activity in the prefrontal cortex and striatum. *Nature* 433:873-876.
- Paulus MP, Feinstein JS, Tapert SF, Liu TT (2004) Trend detection via temporal difference model predicts inferior prefrontal cortex activation during acquisition of advantageous action selection. *NeuroImage* 21:733-743.
- Paxinos G, Huang XF, Toga AW (2000) The rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates. San Diego: Academic Press.
- Payne JW, Bettman JR, Coupey E, Johnson EJ (1992) A Constructive Process View of Decision Making: Multiple Strategies in Judgment and Choice. *Acta Psychologica* 80:107-141.
- Pears A, Parkinson JA, Hopewell L, Everitt BJ, Roberts AC (2003) Lesions of the orbitofrontal but not medial prefrontal cortex disrupt conditioned reinforcement in

- primates. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23:11189-11201.
- Pearson JC, Norris JR, Phelps CH (1985) Subclassification of neurons in the subthalamic nucleus of the lesser bushbaby (*Galago senegalensis*): a quantitative Golgi study using principal components analysis. *The Journal of comparative neurology* 238:323-339.
- Percheron G, Yelnik J, Francois C (1984) A Golgi analysis of the primate globus pallidus. III. Spatial organization of the striato-pallidal complex. *J Comp Neurol* 227:214-227.
- Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD (2006) Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 442:1042-1045.
- Pickens CL, Saddoris MP, Setlow B, Gallagher M, Holland PC, Schoenbaum G (2003) Different roles for orbitofrontal cortex and basolateral amygdala in a reinforcer devaluation task. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23:11078-11084.
- Piedad JC, Rickards HE, Cavanna AE (2012) What patients with gilles de la tourette syndrome should be treated with deep brain stimulation and what is the best target? *Neurosurgery* 71:173-192.
- Pierce RC, Rebec GV (1995) Iontophoresis in the neostriatum of awake, unrestrained rats: differential effects of dopamine, glutamate and ascorbate on motor- and nonmotor-related neurons. *Neuroscience* 67:313-324.
- Platt ML, Glimcher PW (1997) Responses of intraparietal neurons to saccadic targets and visual distractors. *Journal of neurophysiology* 78:1574-1589.
- Platt ML, Glimcher PW (1999) Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature* 400:233-238.
- Plenz D (2003) When inhibition goes incognito: feedback interaction between spiny projection neurons in striatal function. *Trends in neurosciences* 26:436-443.
- Plenz D, Aertsen A (1996) Neural dynamics in cortex-striatum co-cultures--II. Spatiotemporal characteristics of neuronal activity. *Neuroscience* 70:893-924.
- Pochon JB, Levy R, Fossati P, Lehericy S, Poline JB, Pillon B, Le Bihan D, Dubois B (2002) The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99:5669-5674.
- Postle BR, Locascio JJ, Corkin S, Growdon JH (1997) The time course of spatial and object learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 35:1413-1422.
- Preston RJ, Bishop GA, Kitai ST (1980) Medium spiny neuron projection from the rat striatum: an intracellular horseradish peroxidase study. *Brain Res* 183:253-263.
- Procyk E, Goldman-Rakic PS (2006) Modulation of dorsolateral prefrontal delay activity during self-organized behavior. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:11313-11323.
- Procyk E, Wilson CR, Stoll FM, Faraut MC, Petrides M, Amiez C (2014) Midcingulate Motor Map and Feedback Detection: Converging Data from Humans and Monkeys. *Cereb Cortex*.
- Quintana J, Wong T, Ortiz-Portillo E, Marder SR, Mazziotta JC (2004) Anterior cingulate dysfunction during choice anticipation in schizophrenia. *Psychiatry Res* 132:117-130.
- Ramanathan S, Hanley JJ, Deniau JM, Bolam JP (2002) Synaptic convergence of motor and somatosensory cortical afferents onto GABAergic interneurons in the rat striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:8158-8169.
- Ramnani N, Elliott R, Athwal BS, Passingham RE (2004) Prediction error for free monetary reward in the human prefrontal cortex. *NeuroImage* 23:777-786.

- Retailleau A, Dejean C, Fourneaux B, Leinekugel X, Boraud T (2013) Why am I lost without dopamine? Effects of 6-OHDA lesion on the encoding of reward and decision process in CA3. *Neurobiology of disease* 59:151-164.
- Robertson EM, Tormos JM, Maeda F, Pascual-Leone A (2001) The role of the dorsolateral prefrontal cortex during sequence learning is specific for spatial information. *Cereb Cortex* 11:628-635.
- Robertson MM, Stern JS (1997) Gilles de la Tourette syndrome. *Br J Hosp Med* 58:253-256.
- Robledo P, Feger J (1990) Excitatory influence of rat subthalamic nucleus to substantia nigra pars reticulata and the pallidal complex: electrophysiological data. *Brain Res* 518:47-54.
- Roesch MR, Olson CR (2003) Impact of expected reward on neuronal activity in prefrontal cortex, frontal and supplementary eye fields and premotor cortex. *J Neurophysiol* 90:1766-1789.
- Rogers RD (2003) Neuropsychological investigations of the impulsive personality disorders. *Psychol Med* 33:1335-1340.
- Rogers RD, Everitt BJ, Baldacchino A, Blackshaw AJ, Swainson R, Wynne K, Baker NB, Hunter J, Carthy T, Booker E, London M, Deakin JF, Sahakian BJ, Robbins TW (1999) Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 20:322-339.
- Rolls ET, Baylis LL (1994) Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 14:5437-5452.
- Rudebeck PH, Walton ME, Smyth AN, Bannerman DM, Rushworth MF (2006) Separate neural pathways process different decision costs. *Nature neuroscience* 9:1161-1168.
- Rudkin TM, Sadikot AF (1999) Thalamic input to parvalbumin-immunoreactive GABAergic interneurons: organization in normal striatum and effect of neonatal decortication. *Neuroscience* 88:1165-1175.
- Rummery GA, Niranjana M (1994) Technical Report CUED/F-INENG/TR 166.
- Rutledge RB, Dean M, Caplin A, Glimcher PW (2010) Testing the reward prediction error hypothesis with an axiomatic model. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30:13525-13536.
- Rymar VV, Sasseville R, Luk KC, Sadikot AF (2004) Neurogenesis and stereological morphometry of calretinin-immunoreactive GABAergic interneurons of the neostriatum. *J Comp Neurol* 469:325-339.
- Salinas JA, White NM (1998) Contributions of the hippocampus, amygdala, and dorsal striatum to the response elicited by reward reduction. *Behav Neurosci* 112:812-826.
- Samejima K, Doya K (2007) Multiple representations of belief states and action values in corticobasal ganglia loops. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1104:213-228.
- Samejima K, Ueda Y, Doya K, Kimura M (2005) Representation of action-specific reward values in the striatum. *Science* 310:1337-1340.
- Samuelson PA (1938) A note on the pure theory of consumer behavior. *Economia* 1:61-71.
- Sato M, Hikosaka O (2002) Role of primate substantia nigra pars reticulata in reward-oriented saccadic eye movement. *J Neurosci* 22:2363-2373.
- Savage LJ (1954) *The foundations of statistics*. London Chapman & Hall.
- Schkade DA, Kahneman D (1998) Does living in California make people happy? A focusing illusion in judgments of life satisfaction. *Psychological Science* 9:340-346.

- Schultz W, Apicella P, Scarnati E, Ljungberg T (1992) Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 12:4595-4610.
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1985) Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 5:776-794.
- Shadlen MN, Newsome WT (1996) Motion perception: seeing and deciding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93:628-633.
- Shadlen MN, Newsome WT (2001) Neural basis of a perceptual decision in the parietal cortex (area LIP) of the rhesus monkey. *Journal of neurophysiology* 86:1916-1936.
- Shammah-Lagnado SJ, Alheid GF, Heimer L (1996) Efferent connections of the caudal part of the globus pallidus in the rat. *J Comp Neurol* 376:489-507.
- Sharot T, Riccardi AM, Raio CM, Phelps EA (2007) Neural mechanisms mediating optimism bias. *Nature* 450:102-105.
- Shidara M, Richmond BJ (2002) Anterior cingulate: single neuronal signals related to degree of reward expectancy. *Science* 296:1709-1711.
- Sikes RW, Vogt BA (1992) Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex. *Journal of neurophysiology* 68:1720-1732.
- Simon SL, Domier C, Carnell J, Brethen P, Rawson R, Ling W (2000) Cognitive impairment in individuals currently using methamphetamine. *Am J Addict* 9:222-231.
- Smith A (1776) *The Wealth of Nations*. London: Methuen & Co., Ltd.
- Smith Y, Parent A (1988) Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain research* 453:353-356.
- Smith Y, Bolam JP (1989) Neurons of the substantia nigra reticulata receive a dense GABA-containing input from the globus pallidus in the rat. *Brain research* 493:160-167.
- Smith Y, Hazrati LN, Parent A (1990) Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *J Comp Neurol* 294:306-323.
- Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86:353-387.
- Smith Y, Raju DV, Pare JF, Sidibe M (2004) The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends in neurosciences* 27:520-527.
- Smithson M (1989) *Ignorance and Uncertainty: Emerging Paradigms*. New York: Springer-Verlag.
- Soghomonian JJ, Descarries L, Watkins KC (1989) Serotonin innervation in adult rat neostriatum. II. Ultrastructural features: a radioautographic and immunocytochemical study. *Brain research* 481:67-86.
- Somogyi P, Bolam JP, Smith AD (1981) Monosynaptic cortical input and local axon collaterals of identified striatonigral neurons. A light and electron microscopic study using the Golgi-peroxidase transport-degeneration procedure. *The Journal of comparative neurology* 195:567-584.
- Spraker MB, Yu H, Corcos DM, Vaillancourt DE (2007) Role of individual basal ganglia nuclei in force amplitude generation. *Journal of neurophysiology* 98:821-834.
- Stein JG, Welch DA (1997) Rational and psychological approaches to the study of international conflict: Comparative strengths and weaknesses, In N. Geva, & A. Mintz Edition. Boulder: Lynne Rienner Publishers, Inc.
- Stern EA, Jaeger D, Wilson CJ (1998) Membrane potential synchrony of simultaneously recorded striatal spiny neurons in vivo. *Nature* 394:475-478.
- Stuphorn V, Taylor TL, Schall JD (2000a) Performance monitoring by the supplementary eye field. *Nature* 408:857-860.

- Stuphorn V, Bauswein E, Hoffmann KP (2000b) Neurons in the primate superior colliculus coding for arm movements in gaze-related coordinates. *Journal of neurophysiology* 83:1283-1299.
- Stuss DT, Alexander MP (2000) Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research* 63:289-298.
- Suri RE, Schultz W (1998) Learning of sequential movements by neural network model with dopamine-like reinforcement signal. *Exp Brain Res* 121:350-354.
- Suri RE, Schultz W (1999) A neural network model with dopamine-like reinforcement signal that learns a spatial delayed response task. *Neuroscience* 91:871-890.
- Surmeier DJ, Song WJ, Yan Z (1996) Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:6579-6591.
- Sutherland RJ, Whishaw IQ, Kolb B (1988) Contributions of cingulate cortex to two forms of spatial learning and memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 8:1863-1872.
- Sutton RS (1988) Learning to predict by the method of temporal differences. *Machine Learning* 3:9-44.
- Sutton RS, Barto AG (1998) *Reinforcement learning : an introduction*. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Taylor SF, Welsh RC, Wager TD, Phan KL, Fitzgerald KD, Gehring WJ (2004) A functional neuroimaging study of motivation and executive function. *NeuroImage* 21:1045-1054.
- Tepper JM, Bolam JP (2004) Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Current opinion in neurobiology* 14:685-692.
- Tepper JM, Martin LP, Anderson DR (1995) GABAA receptor-mediated inhibition of rat substantia nigra dopaminergic neurons by pars reticulata projection neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15:3092-3103.
- Tepper JM, Koos T, Wilson CJ (2004) GABAergic microcircuits in the neostriatum. *Trends Neurosci* 27:662-669.
- Tremblay L, Filion M (1989) Responses of pallidal neurons to striatal stimulation in intact waking monkeys. *Brain research* 498:1-16.
- Tsumori T, Yokota S, Ono K, Yasui Y (2002) Synaptic organization of GABAergic projections from the substantia nigra pars reticulata and the reticular thalamic nucleus to the parafascicular thalamic nucleus in the rat. *Brain research* 957:231-241.
- Turner RS, Anderson ME (1997) Pallidal discharge related to the kinematics of reaching movements in two dimensions. *Journal of neurophysiology* 77:1051-1074.
- Tversky A, Kahneman D (1974) Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science* 185:1124-1131.
- Tversky A, Kahneman D (1992) Advances in prospect theory: Cumulative representation of uncertainty. *Journal of Risk and Uncertainty* 5:297-323.
- Vink M, Ramsey NF, Raemaekers M, Kahn RS (2006) Striatal dysfunction in schizophrenia and unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 60:32-39.
- Von Neumann J, Morgenstern O (1947) *Theory of Games and Economic Behavior*. In. Princeton, New Jersey: Princeton University Press.
- Walker SG (1988) The Impact of Personality Structure and Cognitive Processes upon American Foreign Policy Decisions. paper delivered at the Annual Meeting of the American Political Science Association.
- Wallis JD (2007) Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annual review of neuroscience* 30:31-56.
- Wallis JD, Miller EK (2003) Neuronal activity in primate dorsolateral and orbital prefrontal cortex during performance of a reward preference task. *Eur J Neurosci* 18:2069-2081.

- Wang Z, Kai L, Day M, Ronesi J, Yin HH, Ding J, Tkatch T, Lovinger DM, Surmeier DJ (2006) Dopaminergic control of corticostriatal long-term synaptic depression in medium spiny neurons is mediated by cholinergic interneurons. *Neuron* 50:443-452.
- Watanabe M (1990) Prefrontal unit activity during associative learning in the monkey. *Experimental brain research* 80:296-309.
- Watanabe M (1992) Frontal units of the monkey coding the associative significance of visual and auditory stimuli. *Experimental brain research* 89:233-247.
- Watanabe M (1996) Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature* 382:629-632.
- Watanabe M, Hikosaka K, Sakagami M, Shirakawa S (2002) Coding and monitoring of motivational context in the primate prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:2391-2400.
- Watanabe M, Hikosaka K, Sakagami M, Shirakawa S (2005) Functional significance of delay-period activity of primate prefrontal neurons in relation to spatial working memory and reward/omission-of-reward expectancy. *Experimental brain research* 166:263-276.
- Watkins C (1989) Learning from delayed rewards.
- West AR, Grace AA (2002) Opposite influences of endogenous dopamine D1 and D2 receptor activation on activity states and electrophysiological properties of striatal neurons: studies combining in vivo intracellular recordings and reverse microdialysis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:294-304.
- West AR, Floresco SB, Charara A, Rosenkranz JA, Grace AA (2003) Electrophysiological interactions between striatal glutamatergic and dopaminergic systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1003:53-74.
- Wichmann T, Kliem MA (2004) Neuronal activity in the primate substantia nigra pars reticulata during the performance of simple and memory-guided elbow movements. *Journal of neurophysiology* 91:815-827.
- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR (1994a) The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *Journal of neurophysiology* 72:494-506.
- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR (1994b) The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *Journal of neurophysiology* 72:521-530.
- Wichmann T, Bergman H, Starr PA, Subramanian T, Watts RL, DeLong MR (1999) Comparison of MPTP-induced changes in spontaneous neuronal discharge in the internal pallidal segment and in the substantia nigra pars reticulata in primates. *Experimental brain research* 125:397-409.
- Wilson CJ (1993) The generation of natural firing patterns in neostriatal neurons. *Progress in brain research* 99:277-297.
- Wilson CJ, Groves PM (1980) Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: a study employing intracellular inject of horseradish peroxidase. *The Journal of comparative neurology* 194:599-615.
- Wilson CJ, Groves PM (1981) Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum. *Brain Res* 220:67-80.
- Wilson CJ, Chang HT, Kitai ST (1983) Origins of post synaptic potentials evoked in spiny neostriatal projection neurons by thalamic stimulation in the rat. *Experimental brain research* 51:217-226.
- Wilson CJ, Chang HT, Kitai ST (1990) Firing patterns and synaptic potentials of identified giant aspiny interneurons in the rat neostriatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 10:508-519.
- Wu Y, Parent A (2000) Striatal interneurons expressing calretinin, parvalbumin or NADPH-diaphorase: a comparative study in the rat, monkey and human. *Brain research* 863:182-191.

- Xu M, Hu XT, Cooper DC, Moratalla R, Graybiel AM, White FJ, Tonegawa S (1994) Elimination of cocaine-induced hyperactivity and dopamine-mediated neurophysiological effects in dopamine D1 receptor mutant mice. *Cell* 79:945-955.
- Yelnik J, Percheron G (1979) Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. *Neuroscience* 4:1717-1743.
- Yelnik J, Percheron G, Francois C (1984) A Golgi analysis of the primate globus pallidus. II. Quantitative morphology and spatial orientation of dendritic arborizations. *J Comp Neurol* 227:200-213.
- Yeterian EH, Pandya DN (1991) Prefrontostriatal connections in relation to cortical architectonic organization in rhesus monkeys. *The Journal of comparative neurology* 312:43-67.
- Yeung N, Sanfey AG (2004) Independent coding of reward magnitude and valence in the human brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:6258-6264.
- Yung KK, Smith AD, Levey AI, Bolam JP (1996) Synaptic connections between spiny neurons of the direct and indirect pathways in the neostriatum of the rat: evidence from dopamine receptor and neuropeptide immunostaining. *The European journal of neuroscience* 8:861-869.
- Yung KK, Bolam JP, Smith AD, Hersch SM, Ciliax BJ, Levey AI (1995) Immunocytochemical localization of D1 and D2 dopamine receptors in the basal ganglia of the rat: light and electron microscopy. *Neuroscience* 65:709-730.
- Zoli M, Torri C, Ferrari R, Jansson A, Zini I, Fuxe K, Agnati LF (1998) The emergence of the volume transmission concept. *Brain research Brain research reviews* 26:136-147.

PUBLICATIONS ANNEXES

V. Publications Annexes

- 1) Dans le cadre d'une étude réalisée au sein de l'équipe de Thomas Boraud, sur les neurones striataux, j'ai participé à l'analyse de résultats expérimentaux. Ces analyses ont été intégrées dans l'article suivant :

Complex population response of dorsal putamen neurons predicts the ability to learn

Laquitaine S¹, **Piron C**, Abellanas D, Loewenstein Y, Boraud T.

PLoS One. 2013 Nov 14;8(11):e80683. doi: 10.1371/journal.pone.0080683. eCollection 2013.

Résumé :

Cet article a étudié les corrélats neuronaux de la variabilité de la performance. Cette étude a été menée sur deux primates non-humains, en étudiant leur comportement d'apprentissage lors d'une tâche à deux choix forcés dite "Two arm bandit-task". Des enregistrements électrophysiologiques du putamen dorsal ont permis de mettre en évidence une double fonction de cette structure. Il a été précédemment montré qu'une population de neurones du Putamen Dorso Latéral déchargeaient en relation avec la valeur de la récompense de l'action choisie. Cette étude identifie les MNSs qui sont sélectifs de la cible et dont l'activité se construit avec l'apprentissage. Nous montrons également que les changements entre les sessions dans la taille de cette population et dans l'intensité avec laquelle elle encode la sélectivité de l'action sont corrélés à la capacité d'apprendre la tâche. De plus, à l'échelle de la population, l'activité dans le putamen dorsal en début de session est corrélée avec la performance à la fin de la session. Cela permet donc de prédire sur le singe apprendra "bien" ou "mal" ce jour-là. Cette étude fournit donc des informations importantes quant aux bases neuronales de la variabilité inter-temporelle de la performance.

2) J'ai également étudié l'erreur de prédiction de la récompense à partir de résultats présents au laboratoire. Cela a donné lieu à un article soumis :

The Dorso Lateral Striatum integrates Reward Prediction Error and Salience but not Hedonic Value: Evidences from electrophysiology in Monkeys using an axiomatic approach.

Camille Piron* ^{1,2}, Benjamin Pasquereau* ³, Thomas Boraud ^{1,2,4}

*equally contributed authors

Résumé :

Il a été proposé que la boucle Cortex-Ganglions de la Base était impliquée dans les processus de prise de décision, jouant le rôle d'un acteur sous le contrôle d'un critique. Le rôle de ce dernier est de fournir des informations en retour sur la politique adoptée par l'acteur via un signal d'Erreur de Prédiction de la Récompense (EPR). Ce signal est supposé être transporté par la Dopamine (DA) au niveau striatal. Cependant, différentes hypothèses ont été émises quant au message encodé par la DA, soumettant l'idée qu'il représente la valeur hédonique ou la salience des options choisies par l'acteur. Afin de clarifier ces théories, une approche axiomatique apportée par les Neurosciences Economiques a été proposée. Une approche par IRMf a confirmé que le signal bold suivait trois axiomes ("Coherence prize dominance", "Coherence lottery dominance", "No surprise equivalence") définis dans un contexte de loteries répétitives avec une probabilité de récompense aléatoire. Cependant les corrélats neuronaux exacts au niveau striatal restent à être démontrer. Nous avons étudié cette question à l'aide d'enregistrements électrophysiologiques dans le Striatum dorso-latéral après l'indication de la délivrance de la récompense en fonction de la probabilité lors d'une tâche du type "two-armed bandit" chez deux primates non-humains. Notre données montrent

qu'environ 4,5% des neurones enregistrés codent pour l'EPR, qu'environ 20% encodent la salience, alors qu'aucun d'entre eux ne code la valeur hédonique. Ces données indiquent que le Striatum a un rôle d'interface entre l'acteur et le critique, mais cette fonction est probablement plus complexe qu'un simple rôle dans le renforcement de l'apprentissage et implique d'autres processus comme l'attention ou encore la motivation.

- 3) J'ai également participé, avec le Professeur Philippe De Deurwaerdère, au sein du Laboratoire Mouvements, Adaption, Cognition, à des travaux visant à étudier le rôle des alcaloïdes mineurs sur les taux intracérébraux de Dopamine.

A tobacco extract containing alkaloids induces distinct effects compared to pure nicotine on dopamine release in the rat

Hanane Khalki, Sylvia Navailles, **Camille L. Piron**, Philippe De Deurwaerdère

Neuroscience Letters, Volume 544, 7 June 2013, Pages 85-88



A tobacco extract containing alkaloids induces distinct effects compared to pure nicotine on dopamine release in the rat

Hanane Khalki^a, Sylvia Navailles^{b,c}, Camille L. Piron^{b,c}, Philippe De Deurwaerdère^{b,c,*}

^a Laboratory of Pharmacology, Neurobiology and Behavior (URAC-37), University Cadi Ayyad, Faculty of Sciences Semailia, Marrakesh, Morocco

^b Université Bordeaux 2, Institut des Maladies Neurodégénératives, Bordeaux, France

^c CNRS, UMR 5293, Institut des Maladies Neurodégénératives, Bordeaux, France

HIGHLIGHTS

- Tobacco alkaloids extract enhances more efficiently striatal dopamine release than nicotine.
- Tobacco alkaloids extract and nicotine similarly alter dopamine release in the nucleus accumbens.
- Tobacco alkaloids extract promotes distinct neurochemical pattern of effects compared to nicotine.
- Alkaloids associated with nicotine may play a role in the psychoactive properties of nicotine.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 January 2013

Received in revised form 22 March 2013

Accepted 25 March 2013

Keywords:

Intracerebral microdialysis

Nucleus accumbens

Striatum

Dopamine release

Tobacco alkaloid extract

Nicotine

ABSTRACT

It has been suggested that minor alkaloids in plants play a role in the biological and neuronal actions of nicotine. We hypothesized that these molecules modulate the effect of nicotine on the activity of central dopamine (DA) neurons, one of the main cellular targets in addiction to drugs. In this study the effect of a single intraperitoneal injection of either nicotine or an alkaloid extract of the tobacco plant (0.5 mg/kg) on the efflux of DA were investigated. DA was measured *in vivo* by intracerebral microdialysis in the nucleus accumbens and the striatum of freely-moving rats. Results show that nicotine enhanced accumbal and striatal DA extracellular levels (+47 and 20% above baseline, respectively). The extract also evoked a significant increase in DA extracellular levels in both regions (+33 and +38% above baseline). However, this effect was significantly higher compared to nicotine in the striatum only. In conclusion, the tobacco extract enhanced the neurochemical effect of nicotine alone in the striatum, a response that could underlie the higher propensity of developing addictive-like behavior using nicotine with tobacco alkaloids.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Tobacco use remains a major public health concern for many countries due to its high prevalence in nicotine addiction and associated diseases. The psychoactive properties of tobacco have been attributed to nicotine, the main alkaloid found in the tobacco plant [14,25]. A growing body of preclinical and clinical studies has demonstrated the existence of numerous compounds contained in the plant that could enhance the psychoactive properties of nicotine.

Nicotiana plants are rich in minor alkaloids (cotinine, anabasine, nornicotine, tabagisine, moysmine) in addition to the nicotine that represents 95–97% of total alkaloids. These minor tobacco alkaloids

exhibit a similar structure to nicotine and have pharmacological activity, although they are generally less potent than nicotine [26]. Nornicotine and cotinine also play a role as major metabolites of nicotine [5]. It has been reported that the intravenous infusion of nicotine combined with five minor alkaloids found in tobacco smoke (anabasine, nornicotine, anatabine, cotinine and moysmine) increased locomotor activity and behavioral sensitization following self-administration [2]. These results suggest that the minor tobacco alkaloids, particularly anatabine, cotinine and moysmine, could increase the desire for nicotine and thus facilitate smoking behavior.

From a neurochemical point of view, these effects could be associated with an increase in central dopamine (DA) transmission. Indeed, it is widely accepted that the addictive properties of drugs of abuse, such as psychostimulants, opiates and possibly nicotine, are associated with an increase in mesolimbic DA transmission. One symptom of increased DA levels that has been reported in rodents is locomotor hyperactivity [7]. However, the locomotor

* Corresponding author at: Université Bordeaux 2, Institut des Maladies Neurodégénératives, Bordeaux, France. Tel.: +33 0 557 571 292; fax: +33 556 981 182.
E-mail address: deurwaer@u-bordeaux2.fr (P. De Deurwaerdère).

hyperactivity induced by nicotine is not strictly dependent on the DA tone in the nucleus accumbens [1,28] and it has been proposed recently that DA in the dorsal striatum could also be involved [10].

Instead of a cocktail of nicotine supplemented with minor alkaloids, tobacco extracts provide a preparation to investigate the role of minor alkaloids with the relative concentration of the alkaloids representative of those contained in the plant. Previous data have reported that such an extract could induce effects distinct to those of pure nicotine [16,27], and we have postulated that the tobacco extract should enhance central DA transmission. This study compares the effect of pure nicotine with that of a tobacco extract containing alkaloids on DA release using intracerebral microdialysis in the striatum and the nucleus accumbens of freely moving rats.

2. Materials and methods

2.1. Animals

Male Sprague-Dawley rats (Charles River, Lyon, France), weighing 300–350 g were used. Animals, housed in individual plastic cages, were kept at constant room temperature ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) and relative humidity (60%) with a 12 h light/dark cycle (dark from 7 P.M.) and had free access to water and food. All animals use procedures conformed to International European Ethical Standards (86/609-EEC) and the French National Committee (décret 87/848) for the care and use of laboratory animals. All efforts were made to minimize animal suffering and to reduce the number of animals used.

2.2. Drug and alkaloidic extract

Nicotine (nicotine hydrogen tartrate salt, Sigma, France) and an alkaloidic extract (see below) were used throughout the course of the study. To obtain the extract, the *Nicotiana glauca* Link (Solanaceae) plant was first collected from Ktama (Morocco) and the plant's identity was confirmed by Pr. Ouhamou in the faculty of Sciences Semlalia, University Cadi Ayyad (Marrakesh, Morocco). The powdered dry leaves of *Nicotiana glauca* Link (300 g) were used for extraction with methanol for 5-h in a continuous extraction Soxhlet apparatus. Methanolic extract (88.5 g) was then concentrated and partitioned successively by a series of acidic, basic and dichloro-methane solvents (NaOH, HCl, H_2Cl_2). The obtained fraction was concentrated with a rota evaporator. Pure extract of total alkaloids was 8.47 g. The alkaloidic extract of the tobacco plant contained nicotine (95–97%) and minor alkaloids including cotinine, nornicotine, anabasine, tabagisine, myosmine and anatabine [16].

2.3. Intracerebral microdialysis

Surgery and perfusion procedures were performed as described previously with some modifications [20]. Briefly, a siliconized stainless guide-cannula (Carnegie Medicin, Phymep, Paris, France) was stereotactically implanted under chloral hydrate (400 mg/kg, i.p.) anesthesia just above the striatum or the nucleus accumbens (coordinates of the lower extremity of the guide, in mm, relative to the interaural point: AP=9.4 or 10.8, L=3 or 1.2, V=6.4 or 2.5, respectively; [22]). The guide cannula was permanently fixed to the skull with stainless steel screws and methylacrylic cement. Five to seven days after surgery, a microdialysis probe (CMA 11, 240 μm outer diameter, 4 or 2 mm length for the striatum or the nucleus accumbens respectively; Carnegie Medicin, Phymep, France) was filled with an artificial cerebrospinal fluid (aCSF), containing (in mM): NaCl: 147, KCl: 2.7, MgCl_2 : 1, Na_2HPO_4 : 2, CaCl_2 : 1.5, adjusted to pH 7.4 with 2 mM sodium phosphate buffer, and lowered through the guide-cannula. The probe was perfused at a flow rate of 0.5 $\mu\text{l}/\text{min}$ with the aCSF by means of a microperfusion

pump (CMA111, Carnegie Medicin, Phymep). Dialysates were collected after a 1-h stabilization period.

Dialysate fractions (10 μl) were collected every 20 min. The *in vitro* recoveries of the probes were approximately 10% for DA. At the end of each experiment, the animal was sacrificed by decapitation, and its brain was removed and frozen in isopentane at -30°C . The location of the probes was determined histologically on serial coronal sections (20 μm) sliced by using a Cryostat (MICROM HM 500M) and stained with cresyl violet.

2.4. Chromatographic analysis

Dialysate samples (10 μl) were collected and placed at -80°C pending their analysis using reverse-phase high performance liquid chromatography coupled with electrochemical detection (HPLC-ECD) [6]. The mobile phase [containing (in mM): 70 NaH_2PO_4 , 0.1 EDTA, and 0.1 octylsulfonic acid plus 15% methanol, adjusted to pH 4.5 with orthophosphoric acid] was delivered at 0.25 ml/min flow rate (Beckman pump 116) through an Equisyl-BDS column (C18; 2×250 mm; particle size 5 μm ; CIL-Cluzeau, Sainte Foy la Grande, France). Detection of DA was performed with an amperometric cell Ag/AgCl (VT-03) coupled to a programmable detector (Decade II Antec, AlphaMos, Toulouse, France). The potential of the electrode was set at +500 mV. Output signals were recorded on a computer (Beckman, system GOLD). Under these conditions, the sensitivity for DA was 0.3 pg/10 μl , with a signal/noise ratio of 3:1.

2.5. Pharmacological treatments

In each experimental group, animals were administered intraperitoneally (i.p.) either drugs or their appropriate vehicle. Alkaloids extract (containing 95–97% of nicotine of total alkaloids; see above) (0.5 mg/kg) and nicotine (0.1 or 0.5 mg/kg) were freshly diluted in physiological saline (NaCl 0.9%). Pharmacological treatments were performed 60 min after the stabilization of DA levels in the perfusate. A stable baseline, defined as three consecutive samples in which DA contents varied by less than 10%, was generally obtained 60 min after the beginning of the perfusion.

2.6. Statistical analysis

DA content in each sample was expressed as the percentage of the average baseline level calculated from the 3 fractions preceding any treatment. Data correspond to the mean \pm standard error mean (S.E.M.) values of the percentage obtained in each experimental group. The ability of the tobacco alkaloids and nicotine to modify extracellular levels of DA was studied by a one-way ANOVA with time as repeated measures. A one-way ANOVA using group as the main factor followed by the *post hoc* Tukey's test was performed to determine statistical differences between groups.

3. Results

All measurements were carried out 120 min after the beginning of the perfusion, by which time a steady state was achieved. Absolute basal levels of DA in dialysate did not differ between the different experimental groups throughout the course of the study and were (mean \pm S.E.M., without adjusting for probe recovery): 2.4 ± 0.4 ($n=22$) and 7 ± 1.2 pg/10 μl ($n=16$) rats for the nucleus accumbens and the striatum respectively.

3.1. Effect of nicotine and the extract on basal extracellular DA levels in the nucleus accumbens

In the nucleus accumbens, both nicotine (0.1 and 0.5 mg/kg) and the extract (0.5 mg/kg) enhanced DA extracellular levels across

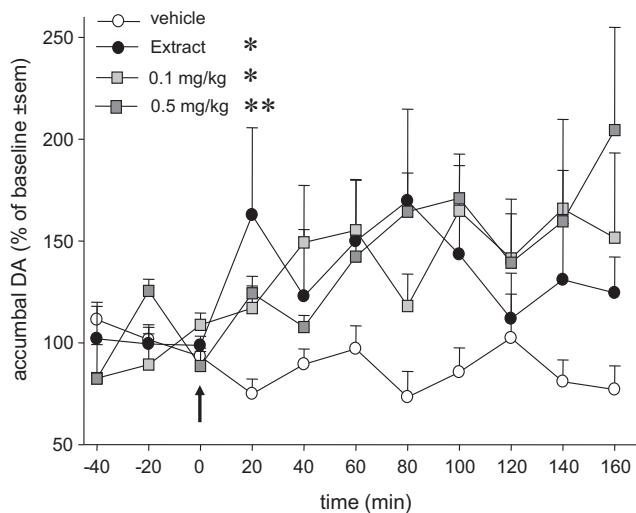


Fig. 1. Time course effect of nicotine and tobacco extract on DA extracellular levels in the nucleus accumbens. Data are presented as the mean \pm standard error mean (S.E.M.) percentages of the baseline calculated from the three samples preceding the treatment administration. Nicotine (0.1 and 0.5 mg/kg) and extract of alkaloids (0.5 mg/kg) were injected intraperitoneally after baseline (see arrow). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared to vehicle group, Tukey's test after a significant one-way ANOVA ($n = 4$ –6 rats/group).

the time-course of monitoring [one-way ANOVA with group as a main factor, $F(3,18) = 3.7$; $p < 0.05$; Fig. 1]. Nicotine induced a similar increase in DA release at 0.1 and 0.5 mg/kg starting at 40 min and reaching a maximum 80–100 min after its administration. The overall increases recorded during the 160 min of monitoring were not different between the nicotine groups and the extract (about 130% of basal levels) while all groups differed significantly from the vehicle group (Tukey's test, see Fig. 1).

3.2. Effect of nicotine and the extract on basal extracellular DA levels in the striatum

In the striatum, nicotine (0.5 mg/kg), despite a trend toward an increase (+20% above baseline levels, Fig. 2), did not

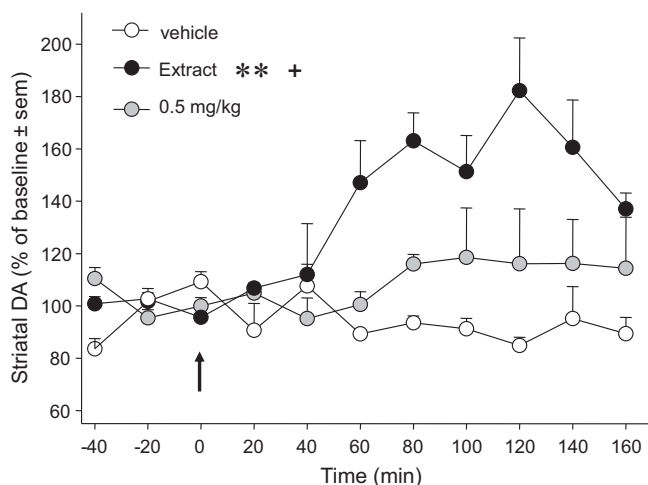


Fig. 2. Time course effect of nicotine and tobacco extract on DA extracellular levels in the striatum. Data are presented as the mean \pm standard error mean (S.E.M.) percentages of the baseline calculated from the three samples preceding the treatment administration. Nicotine and extract of alkaloids were injected intraperitoneally (0.5 mg/kg) after baseline (see arrow). ** $p < 0.01$ compared to vehicle group, + $p < 0.05$ compared to nicotine group, Tukey's test after a significant one-way ANOVA ($n = 4$ –6 rats/group).

significantly enhance striatal DA extracellular levels in the context of this statistical analysis [NS, Tukey's test after a one-way ANOVA with group as a main factor $F(2,12) = 14.5$; $p < 0.05$]. A time course analysis revealed that the increase in DA extracellular levels induced by nicotine reached significance one hour after its administration ($p < 0.05$ with respect to saline group; data not reported). The administration of the extract (0.5 mg/kg) evoked a significant increase in DA extracellular levels ($p < 0.01$ with respect to saline group, Tukey's test). The effect peaked at 40 min and reached +65% above baseline values about 80 min after its injection. It decreased slowly to reach values closed to those of the nicotine group at the end of the experiment. The effect of the extract was significantly higher compared to that of nicotine ($p < 0.05$, Tukey's test) and vehicle ($p < 0.01$; Fig. 2).

4. Discussion

In the present study the effect of nicotine alone or combined with minor alkaloids extracted from the tobacco plant on extracellular levels of DA in both the striatum and nucleus accumbens was examined. The results add further support to the growing evidence that minor alkaloids play a role in the psychoactive properties of the tobacco plant.

In agreement with several studies [7,8,18,19,24], we report that nicotine (0.5 mg/kg) enhanced accumbal and striatal dopamine extracellular levels with a greater effect in the nucleus accumbens than the striatum. Nicotinic stimulation of mesolimbic/mesocortical DA release is thought to underline its rewarding, reinforcing and locomotor stimulant effects [15]. The tobacco extract also evoked a significant increase in DA extracellular levels in both regions, but this was significantly greater than that of nicotine in the striatum only. The extract consists of a mixture of alkaloids in which the concentration of nicotine has been shown to be 95–97% [27]. Thus, the concentration of nicotine included in the extract or in the nicotine preparation was quite similar which is consistent with the similar magnitude of effect for the extract and pure nicotine observed in the nucleus accumbens. This suggests that, in agreement with previous data [27], the greater response recorded in the striatum with the extract could be related to the presence of the other alkaloids in the extract.

The striatum could be an important structure influencing the behavioral effects of nicotine. The addition of the minor alkaloids to nicotine has been shown to enhance locomotor activity, sensitization, rewarding efficacy of nicotine across several doses and to increase the motivation of rats to obtain nicotine [2]. Our data do not show an increase in DA in the nucleus accumbens with the extract greater than that of nicotine alone. In line with this, the locomotor hyperactivity induced by nicotine has not been found to be strictly dependent on the DA tone in the nucleus accumbens [1,28]. It is possible that the difference in DA release between brain areas involves different subtypes of nicotinic receptors (nAChRs) which have different locations and functional roles [21]. Indeed, subtypes of nAChRs, for example those containing $\alpha 3$, $\alpha 4$ or $\alpha 7$ subtypes, differ regarding the concentration of nicotine required to induce receptor desensitization and tolerance [11,23]. More directly, it has been reported recently that $\alpha 5$ subunits are essential to $\alpha 4$ nAChR function in dorsal striatum but not in nucleus accumbens core [10], brain regions that are associated with motoric and habit behaviors respectively [9]. Modifications to $\alpha 5$ function have been proposed to be implicated in nicotine dependence through a dysregulation of behaviors encoded at the level of dorsal striatum [10]. From the greater response in the striatum to the extract, it is possible that alkaloids other than nicotine either directly bind to this specific receptor, or indirectly favor its interaction with nicotine. In general, the half-life of the tobacco alkaloids nornicotine and cotinine

(7.2–8.5 h and 9.8–13.6 h respectively) is longer than that of nicotine (0.7–1.4 h) in plasma and brain [3,4,12,17]. Thus, although their affinity and concentrations are lower than nicotine [4], they may have effects on their own [26,27] and one cannot exclude that their accumulation may impact cholinergic transmission.

These findings add additional arguments for using an extract of the tobacco plant rather than pure nicotine to study the neurobiological basis of tobacco addiction [2,13,16,27]. We suggest that the greater effect of the tobacco extract on striatal DA release could be the basis for the documented increase in self-administration. Further studies are necessary to demonstrate the mechanisms of action of tobacco plant alkaloids in the brain, and their interaction with nicotine.

Acknowledgements

This study was supported by the exchange grants of the GDR I N198 (CNRS and INSERM, France and CNRST, Morocco) and NEUROMED. The study received also support from “Centre National de la Recherche Scientifique”, the University of Bordeaux and the Conseil Régional d'Aquitaine. We would like to thank Dr Martin Guthrie for the reading of the manuscript.

References

- [1] S.M. Boye, R.J. Grant, P.B.S. Clarke, Disruption of dopaminergic neurotransmission in nucleus accumbens core inhibits the locomotor stimulant effects of nicotine and D-amphetamine in rats, *Neuropharmacology* 40 (2001) 792–805.
- [2] K.J. Clemens, S. Caillé, L. Stinus, M. Cador, The addition of five minor tobacco alkaloids increases nicotine-induced hyperactivity, sensitization and intravenous self-administration in rats, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 12 (2009) 1355–1366.
- [3] P.A. Crooks, L.P. Dwoskin, Determination of nicotine metabolites in rat brain after peripheral radiolabeled nicotine administration: detection of normicotine, *Drug Metab. Dispos.* 23 (1995) 1175–1177.
- [4] P.A. Crooks, L.P. Dwoskin, Contribution of CNS nicotine metabolites to the neuropharmacological effects of nicotine and tobacco smoking, *Biochem. Pharmacol.* 54 (1997) 743–753.
- [5] P.A. Crooks, L. Min, L.P. Dwoskin, Metabolites of nicotine in rat brain after peripheral nicotine administration cotinine, normicotine, and norcotinine, *Drug Metab. Dispos.* 25 (1997) 47–54.
- [6] P. De Deurwaerdère, S. Navaillès, K.A. Berg, W.P. Clarke, U. Spampinato, Constitutive activity of the serotonin 2C receptor inhibits in vivo dopamine release in the rat striatum and nucleus accumbens, *J. Neurosci.* 24 (2004) 3235–3241.
- [7] G. Di Chiara, A. Imperato, Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 85 (1988) 5274–5278.
- [8] G. Di Chiara, The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation, *Drug Alcohol Depend.* 38 (1995) 95–137.
- [9] S.B. Dunnett, T.W. Robbins, The functional role of mesotelencephalic dopamine systems, *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 67 (1992) 491–518.
- [10] R. Exley, J.M. McIntosh, M.J. Marks, U. Maskos, S.J. Cragg, Striatal $\alpha 5$ nicotinic receptor subunit regulates dopamine transmission in dorsal striatum, *J. Neurosci.* 32 (2012) 2352–2356.
- [11] C.P. Fenster, M. Rains, B. Noerager, M.W. Quick, R. Lester, Influence of subunit composition on desensitization of neuronal acetylcholine receptors at low concentrations of nicotine, *J. Neurosci.* 17 (1997) 5747–5759.
- [12] O. Ghosheh, L.P. Dwoskin, W.-K. Li, P.A. Crooks, Residence times and half-lives of nicotine metabolites in rat brain after acute peripheral administration of [29-14C] nicotine, *Drug Metab. Dispos.* 27 (1999) 1448–1455.
- [13] K. Guillem, C. Vouillac, M.R. Azar, L.H. Parsons, G.F. Koob, M. Cador, L. Stinus, Monoamine oxidase inhibition dramatically increases the motivation to self-administer nicotine in rats, *J. Neurosci.* 25 (2005) 8593–8600.
- [14] M.D. Harvey, S. Yasar, S.J. Heishman, L.V. Panlilio, J.E. Henningfield, S.R. Goldberg, Nicotine serves as an effective reinforcer of intravenous drug-taking behavior in human cigarette smokers, *Psychopharmacology (Berl.)* 175 (2004) 134–142.
- [15] S. Janhunen, A. Linnervuo, M. Svensk, L. Ahtee, Effects of nicotine and epibatidine on locomotor activity and conditioned place preference in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 82 (2005) 758–765.
- [16] H. Khalki, L. Khalki, R. Aboufatima, A. Ouachrif, M. Mountassir, A. Benharref, A. Chait, Prenatal exposure to tobacco extract containing nicotinic alkaloids produces morphological and behavioral changes in newborn rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 101 (2012) 342–347.
- [17] G.A. Kyerematen, M.L. Morgan, B. Chattopadhyay, J.D. deBethizy, E.S. Vesell, Disposition of nicotine and eight metabolites in smokers and nonsmokers: identification of two metabolites that are longer lived than cotinine, *Clin. Pharmacol. Ther.* 48 (1990) 641–651.
- [18] E.P. Lapin, S.M. Howard, S. Henry, A. Lajtha, Action of nicotine on accumbens dopamine and attenuation with repeated administration, *Eur. J. Pharmacol.* 160 (1989) 53–59.
- [19] Z.H. Liu, W.Q. Jin, Decrease of ventral tegmental area dopamine neuronal activity in nicotine withdrawal rats, *Neuroreport* 15 (2004) 1479–1481.
- [20] G. Lucas, U. Spampinato, Role of striatal Serotonin2A and Serotonin2C receptor subtypes in the control of in vivo dopamine outflow in the rat striatum, *J. Neurochem.* 74 (2001) 693–701.
- [21] M.J. Marks, S.R. Grady, A.C. Collins, Downregulation of nicotinic receptor function after chronic nicotine infusion, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 266 (1993) 1268–1276.
- [22] G. Paxinos, C. Watson, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Academic press, N.Y., 1998.
- [23] K. Pietilä, L. Ahtee, Chronic nicotine administration in the drinking water affects the striatal dopamine in mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 66 (2000) 95–103.
- [24] F.E. Pontieri, G. Tanda, F. Orzi, G. Di Chiara, Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs, *Nature* 382 (1996) 255–257.
- [25] J.E. Rose, W.A. Corrigan, Nicotine self-administration in animals and humans: similarities and differences, *Psychopharmacology (Berl.)* 130 (1997) 28–40.
- [26] G.M. Shannon, D.J. Balfour, N.L. Benowitz, R.T. Boyd, J. Buccafusco, R.A. Caggiula, C.R. Craig, A.C. Collins, M.I. Damaj, E.C. Donny, Guidelines on nicotine dose selection for in vivo research, *Psychopharmacology (Berl.)* 190 (2007) 269–319.
- [27] K. Touiki, P. Rat, R. Molimard, A. Chait, R. De Beaurepaire, Effects of tobacco and cigarette smoke extracts on serotonergic raphe neurons in the rat, *Neuropharmacol. Neurotoxicol.* 18 (2007) 925–929.
- [28] P. Vezina, G. Blanc, J. Glowinski, J.-P. Tassin, Nicotine and morphine differentially activate brain dopamine in prefrontocortical and subcortical terminal fields: effects of acute and repeated injections, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 261 (1992) 484–490.

Complex Population Response of Dorsal Putamen Neurons Predicts the Ability to Learn

Steeve Laquitaine^{1,2}, Camille Piron^{1,2}, David Abellanas^{1,2}, Yonatan Loewenstein³, Thomas Boraud^{1,2,4*}

1 UMR 5293, University of Bordeaux, Bordeaux, France, **2** UMR 5293, CNRS, Bordeaux, France, **3** Department of Neurobiology, Edmond and Lily Safra Center for Brain Sciences Interdisciplinary Center for Neural Computation and Center for the Study of Rationality, Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel, **4** CHU Bordeaux, Bordeaux, France

Abstract

Day-to-day variability in performance is a common experience. We investigated its neural correlate by studying learning behavior of monkeys in a two-alternative forced choice task, the two-armed bandit task. We found substantial session-to-session variability in the monkeys' learning behavior. Recording the activity of single dorsal putamen neurons we uncovered a dual function of this structure. It has been previously shown that a population of neurons in the DLP exhibits firing activity sensitive to the reward value of chosen actions. Here, we identify putative medium spiny neurons in the dorsal putamen that are cue-selective and whose activity builds up with learning. Remarkably we show that session-to-session changes in the *size* of this population and in the intensity with which this population encodes cue-selectivity is correlated with session-to-session changes in the *ability* to learn the task. Moreover, at the population level, dorsal putamen activity in the very *beginning* of the session is correlated with the performance at the *end* of the session, thus predicting whether the monkey will have a "good" or "bad" learning day. These results provide important insights on the neural basis of inter-temporal performance variability.

Citation: Laquitaine S, Piron C, Abellanas D, Loewenstein Y, Boraud T (2013) Complex Population Response of Dorsal Putamen Neurons Predicts the Ability to Learn. PLoS ONE 8(11): e80683. doi:10.1371/journal.pone.0080683

Editor: Mathias Pessiglione, Inserm, France

Received: January 25, 2013; **Accepted:** October 14, 2013; **Published:** November 14, 2013

Copyright: © 2013 Laquitaine et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was partly supported by the Franco-Israeli Neuroscience Lab administered by the CNRS, the HUJI, the University of Bordeaux and the University Paris VI- Descartes; a grant from the Ministry of Science, Culture & Sport, Israel, and the Ministry of Research, France and by the Programme Interdisciplinaire NeuroInformatique administered by the CNRS. S.L. was supported by a France-Parkinson foundation grant. Y.L. was supported by the Israel Science Foundation (grant No. 868/08). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The co-author Thomas Boraud is a PLOS ONE Editorial Board member. This does not alter our adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.

* E-mail: tboraud@u-bordeaux2.fr

These authors contributed equally to this work.

Introduction

According to the widely-held "hot hand" belief, athletes have periods in which their performance is significantly better than could be expected on the basis of their past record and periods in which their performance is significantly worse (persistence in failure). Similarly, it is widely believed that our every-day performance fluctuates between days, a phenomenon often referred to as "good days" and "bad days" in popular terminology. Whether or not "good days" and "bad days" exist in professional sports is a hotly debated subject [1-3]. It is also well known that abnormal fluctuations in performance in cognitive tasks is an early symptom of cognitive impairment in neurodegenerative disorders [4,5] and is also linked to psychiatric conditions such as impulsivity and pathological gambling [6,7]. In this study we used a two alternative forced choice task, the two armed-bandit task [8-12], to characterize fluctuations in two monkeys' ability to learn the mapping

between cues and probabilistic reward outcomes. To identify neural correlates of these fluctuations, we recorded from multiple neurons the sensorimotor and motor planning areas of the striatum (in dorsal putamen) of monkeys while they performed the task. The posterior dorsal putamen (dorsolateral striatum in rodents) is essential for efficiently solving repetitive goal-directed tasks [13]. In particular, it has been shown to be critical to the formation of habits after extensive exposures to cues in rodents [15,16], non-human primates [14] and humans [17]. Model-free reinforcement learning, the dominant computational theory of instrumental learning, asserts that habits are controlled by rigid cached mappings between cues and responses that are shaped by the history of rewards (action values) associated with each response [18]. This theory is supported by a bulk of studies that have identified neural correlates of action values in various regions of the striatum during learning [19-21]. However it is not clear if putamen contributes to habits via action values only. Here we examine

the spiking activity of neurons classified as striatal projection neurons and show that learning is associated with changes in the response pattern of this population of neurons: (1) inline with previous studies, we identify a subpopulation of striatal projection neurons that directly encodes preference for cues ; (2) the size of this subpopulation and the preference encoding magnitude are correlated with the ability of the monkey to learn the task ; 3) remarkably, putamen's population activity in the first three trials of the block predicts monkeys' ability to learn the task.

Materials and Methods

Animal and surgery

Data were obtained from two female macaque monkeys (*Macaca mulata*) weighing 2.5 and 4 kg. All experiments were performed during daylight hours. Although food was available *ad libitum*, the monkeys were kept under water restriction to increase their motivation during the learning task and recording sessions. A veterinarian skilled in the healthcare and maintenance of non-human primates supervised all aspects of animal care. Surgical and experimental procedures were performed in accordance with the Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) of the European Community and the National Institute of Health *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*.

Behavioral Task

The task was monitored using Labview (National Instruments, Austin, TX). Monkeys were trained to move a custom made manipulandum in a horizontal plane (26 X 26 cm) with their right hand. This manipulandum moved a cursor on a computer screen placed 50 cm in front of the animal's face. The monkeys initiated a trial by keeping the cursor inside a central green circle for a random period (1–1.5s, Figure 1). Two different targets (cues) were simultaneously displayed on the screen in two of the four possible directions relative to the center (0, 90, 180, and 270°) and the monkeys were free to select any direction of movement. The cues appeared randomly in any of four directions. The cues were chosen randomly for each session from a databank of 100 pictures and remained unchanged throughout the entire session. To induce a situation in which there was always a “better” choice, a single trial could not include two identical cues or two cues in the same location. Each cue was associated with a reward probability (provided that it was a motor successful trial) that remained constant throughout the session. We used 3 different pairs of reward probabilities for the two targets: (0.9 vs. 0.6), (0.75 vs. 0.25) and (0.67 vs. 0.33). The target type and the reward schedule varied from session to session. After a random period (1–1.5 s), the disappearance of the black central circle indicated a “Go” signal, and the monkey initiated a movement toward one of the two targets. The cursor had to be maintained on the target for a random period in the range of 0.5–1 s, before being moved back to the central circle. To complete the trial, the monkey had to maintain the cursor inside the central circle for a minimum random duration (0.8–1.2 s). Disappearance of the central circle indicated to the animal that

it had succeeded. If the animal completed the trial in due time and accurately enough, the reward was delivered (0.3 ml of fruit juice) according to the probability associated with the selected target. The trials were separated by 2–2.5 s inter-trial intervals (ITIs), during which the screen was black. In the case of an error, the trial was aborted, followed by an ITI. Once their motor success rate (i.e. the ratio of trial in which the animals completed the task without error) stabilized at 0.95 for a series of 200 trials, a recording chamber was implanted on the skull of each animal. The surgical procedure for attaching the recording chamber has been extensively described in a previous publication [22].

Recording and data acquisition

A total of 61 behavioral sessions were recorded and analyzed in the behavioral part of our study. Within these sessions, 23 sessions (12 and 11 in monkey 1 and 2, respectively) were undertaken with multi-unit electrophysiological recordings. We recorded single unit activity of 192 left dorsal putamen neurons (78 and 114 in monkey 1 and 2, respectively). The procedures for multi-unit electrophysiological recordings, neural population sorting, and data acquisition have been described in a previous publication [20]. During the lowering of the electrode, the first neurons observed had a low tonic firing rate typical of cells in the putamen (0.5–5 spikes/s). We recorded extracellular spike activity of presumed projection neurons (medium spiny neurons (MSNs)), which showed very little spontaneous activity [23], although no such activity was detected with putative interneurons (tonically active (TANs) and fast spiking interneurons (FSIs)), which showed irregular tonic discharge [24]. We used 4 glass-coated Tungsten microelectrodes (0.5MΩ at 1kHz) lowered with a computer driven positioning system (Electrode Positioning System; Alpha Omega Engineering, Nazareth, Israel) until the typical signal of striatal neurons was detected. Signal was amplified with a gain of 10^3 and filtered with a bandpass of 300 Hz to 6 kHz (Multi-Channel Processor; Alpha Omega Engineering). The electrical activity was sorted and classified on-line when the spike-to-noise ratio was approximately >3 . Single unit sorting and classification were performed using a template-matching algorithm (Multi-Spike Detector; Alpha Omega Engineering). Data were stored by means of an analog-to-digital converter at 12 kHz (AlphaMap; Alpha Omega Engineering). After spike sorting, we averaged spike waveforms for each neuron by using the spikes collected during three minutes of each recordings and labelled neurons as putative MSNs, putative TANs or putative FSIs according to three features of the shape of the average waveforms: the length of the initial deflection, the length of the valley, and the sum of these two parameters [25]. Neurons were sorted as FSIs if their spikes displayed short total waveforms with negative initial deflections and neurons were sorted as TANs when their average spike presented long waveforms with positive initial deflection. The neurons that presented intermediate waveforms with negative initial deflections were sorted as MSNs. We also examined the firing rate and the coefficient of variation ($CV = \text{std}/\text{mean}$) of the interspike intervals collected for each neuron as two additional

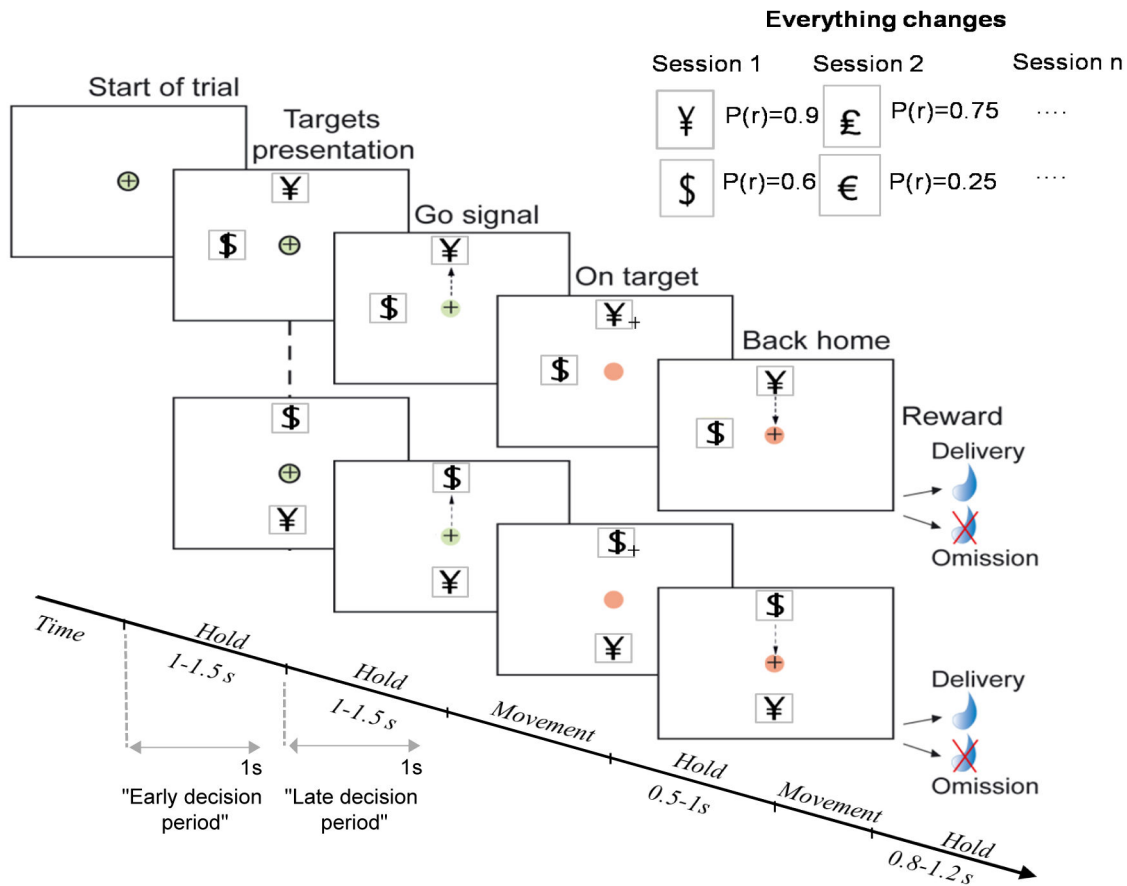


Figure 1. The task. In each trial, two cues were displayed simultaneously in two out of four randomly chosen possible positions on the screen. The monkey signaled its choice by moving the cursor to one of the cues and was rewarded by 300 μ l of fruit juice with a predefined fixed probability that depended on the choice. We used 3 different pairs of reward probabilities for the two cues: (0.9 vs. 0.6), (0.75 vs. 0.25) and (0.67 vs. 0.33). Top right shows example combinations of displayed cues during different sessions.

doi: 10.1371/journal.pone.0080683.g001

criteria for the classification. MSNs displayed low firing rates and variable coefficient of variations of the ISI ranging from 1 to 14 while TANs and FSIs typically displayed high firing rates and consistent coefficient of variations of the ISI. This study focuses only on MSNs for which the size of the data set was sufficiently large.

Behavioral data analyses

The analyses were performed with custom-made Matlab (MathWorks, Natick, MA) programs and NeuroExplorer (Nex Technologies, Littleton, MA). The results are expressed in the form of mean \pm SEM. For behavioral data analyses, only successful motor trials were kept. All other trials were considered as error trials and were discarded from the databank used for successive analyses. Learning curves were constructed by averaging choices over sessions: for each session, we constructed a binary vector representing the successive choices of targets such that 1 corresponds to trials

in which the target associated with the higher-probability of reward was chosen and 0 otherwise. Learning curves were smoothed with a Savitzky-Golay filter [26] with a window length of 11 trials. This filter was used because it removes high frequency noise from the data while preserving the main peaks.

Session type was determined by the value of the *preference* in the session, where the preference in a session is defined as the fraction of the last 50 trials in which the most rewarding cue was chosen. Sessions for which the preference was equal to or larger than 0.7 were defined as melioration sessions; sessions in which the preference was equal to or less than 0.3 were defined as minimizing sessions; All other sessions were defined as no-learning sessions. These thresholds were set because the probability of a no-learning session, assuming that choices are fair Bernoulli trials, is 99%.

In order to study direction selectivity, we constructed a Direction Selectivity Index (DSI):

$$DSI = \frac{\max(Q_D) - \min(Q_D)}{\max(Q_D)} \quad (1)$$

where Q_D corresponds to the number of times that a particular direction D (0, 90, 180 or 270°) was chosen in the last 50 trials of the session. The higher the value of DSI, the stronger is the direction preference. The significance threshold, 0.68 was set such that the probability that a random selection of directions will result in direction preference is 5%.

Neural data analyses

The analyses were performed with custom-made Matlab (MathWorks, Natick, MA) programs and NeuroExplorer (Nex Technologies, Littleton, MA). Trials were sorted according to chosen cue and neural activity was analyzed during the period surrounding the onset of the cues. We defined the window of 1 second that precedes cues onset the “early decision period” and the window of 1 second that follows cues onset the “late decision period”. We reasoned that cues must be evaluated during the two periods adjacent to cues onset and defined the sum of these periods as the “decision period”. We further assumed that neurons implicated in the decision process must be active during the “late decision period” because it immediately precedes choices and thus restricted our analyses to the 113 neurons that displayed discharge rates higher than 0.5 spike/second after cues onset [19][1]. As a result we analysed 51 neurons from 11 melioration sessions, 24 neurons from 5 no-learning sessions showing no direction preference, 21 neurons from 4 no-learning sessions showing direction preference (called direction preference sessions). We discarded sessions that show minimization because samples were low (1 neurons from 1 minimization session showing no direction preference and 16 neurons from 2 minimization sessions showing direction preference). Average neural responses to task events were obtained using a Savitzky-Golay filter with a window length of 60 ms since this filter maintained average peak profile. The average neural activity registered during the “decision period” was compared between the chosen cue conditions for every neuron with a Wilcoxon signed rank test. Significance threshold was set at 5%.

Neurons were then classified according to the dynamic properties of their response to the cues, conditioned on the choice of the animal. If no significant difference between the responses to the two cues was observed in the first 15 trials in which each cue was chosen but was observed in the last 15 trials the neuron was classified as Learning Cue Preferences (or L-neuron), reflecting the fact that preferences for the chosen cue emerged over time. If the firing rate in the first 15 trials was significantly different between cues but this significant difference disappeared in the last 15 trials, then the neuron was classified as Forgetting Cue Preferences (or F-neuron). If the firing rate in the first 15 trials was significantly different between cues, and this significant difference persisted throughout the entire duration of the recording (i.e., significant difference in the last 15 trials), the neuron was classified as responding to Initial Preference (hence referred to as IP-neuron). All *other* neurons, in which response was higher than

0.5 spikes/second during the “late decision period”, were considered as non-specific responding neurons (R-neurons).

To investigate the information encoded by the Learner neurons we performed a linear regression between the difference of firing activity between cues recorded for each L-neuron and their corresponding session preference. The difference of firing activity was calculated from the 15 last trials in which each cue was chosen.

To investigate the role played by dorsal putamen population activity we performed a linear regression between the firing activities recorded for all active MSNs ($n=88$) averaged over the 3 first trials and their corresponding session preference. The 3 first trials are the earlier period that significantly predicted preferences (Pearson correlation, $R=0.21$, $p<0.05$). Regressions between firing activities in the first (or two firsts) trial(s) and session preferences were not significant (Pearson correlation, $R=0.18$, $p=0.08$ and $R=0.17$, $p=0.10$ respectively). Firing activity was then averaged over successive bins of 10 dorsal putamen neurons arranged in ascending order of firing activity (the last bin was only 8 neurons). The collected values were plotted with the average preferences created during the sessions in which the group of 10 neurons included in a bin was recorded.

To ensure that comparisons of discharge activities between behavioral profiles were not confounded by direction preference, sessions in which monkeys showed both melioration, minimization or no-learning with direction preference were removed from the analyses.

Theoretical reconstruction of recording sites aligned with putamen's somatotopic maps

We reconstructed the recording sites on histological maps of the striatum ranging from -2 mm to +2 mm from the anterior commissure (AC). Recordings were pooled together for both monkeys on a template atlas of the macaque brain [27]. The somatotopic maps of the striatum described by Takada et al. [28], were drawn, overlaid then scaled to our maps of the striatum after alignment to the anterior commissure and scaled. We then drew the functional territories on the maps.

Results

Two rhesus monkeys were trained to make repeated choices in a custom version of the two-armed bandit task [8-10,29], in which the locations of two cues were randomly assigned among four directions (Figure 1, for detail, see method section). Each cue was associated with a reward probability that remained constant throughout the session but varied between sessions. We used 3 different schedules of reward probabilities for the two cues: (0.9 vs. 0.6, 0.75 vs. 0.25 and 0.67 vs. 0.33).

Monkeys' learning curve

Learning behavior is typically quantified by computing the learning curve, the fraction of trials in which the most rewarding cue was chosen as a function of time, averaged over several sessions. The learning curve, averaged over all sessions and both monkeys, depicted in Figure 2A (dashed grey line),

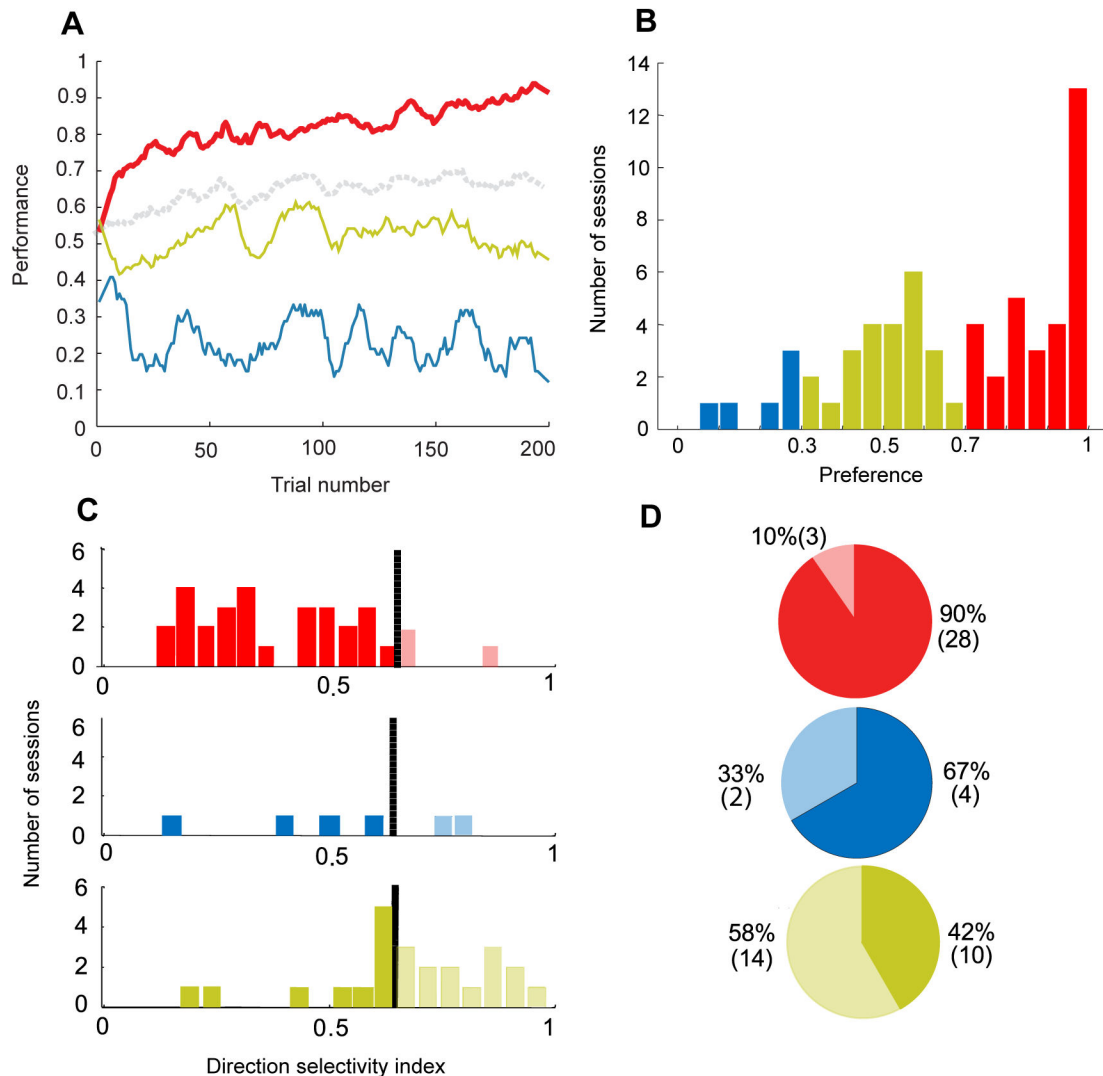


Figure 2. Learning behavior. (A) Average learning curves in all sessions ($n=61$, gray), melioration sessions ($n=31$, red), no-learning sessions ($n=24$, green) and minimizing sessions ($n=6$, blue). (B) Distribution of *preferences*, average choices in the last 50 trials of the session, for melioration, no-learning and minimizing sessions. (C) Distribution of direction selectivity indices (DSIs) for the different sessions. Black vertical solid line marks direction preference threshold. (D) Pie-chart representing the ratio of sessions showing direction preference (hatched) for each behavioral profile. Colors in B-D are as in A.

doi: 10.1371/journal.pone.0080683.g002

demonstrates that within several tens of trials, subjects formed a preference in favor of the most rewarding cue such that on average, the monkeys chose the most rewarding cue in 68% of the last 50 trials, which is significantly more than would be expected by chance (Figure 2A, Mann-Whitney U test, $p=10^{-6}$).

Substantial variability between sessions

The average learning curve presented in Figure 2A (grey line) is similar to previously described learning curves [30–33]. However, it conceals the monkeys' behavior in individual sessions. A more careful analysis revealed substantial variability between sessions. To quantify this variability, we

considered, for each session, the fraction of trials in which the most rewarding cue was chosen in the last 50 trials of the session. We denote this fraction as the monkey's *preference* in that session. The distribution of monkeys' preferences, depicted in Figure 2B, is wide, ranging from 10% to 100%. In 51% (31/61) of the sessions, the monkeys' preference was significantly larger than chance (red in Figure 2B), demonstrating that the monkey shifted its preference in the direction of the most rewarding cue. We denote these sessions as melioration sessions. In 55% (17/31) of the melioration sessions, melioration cue was chosen almost exclusively (in more than 90% of the trials). In the remaining 45% (14/31) of the melioration sessions, melioration cue was chosen between

70 and 90% of the trials. In 39% (24/61) of the sessions, the monkeys showed no cue-related preferences (green). We denote these sessions as no-learning sessions. Surprisingly, in 10% (6/61) of the sessions the monkey showed a marked preference towards the less rewarding alternative (blue). We denote these sessions as minimizing sessions. The three patterns are also evident when plotting the learning curves separately for the three groups of sessions (Figure 2A, red, green and blue lines). Moreover, all three types of behavior were observed in both animals (Figure S1A) and for all reward schedules (Figure S1B), such that average preference was statistically similar between reward schedules ($F(2, 58) = 1.02$, $p = 0.36$, one-way ANOVA) and the proportions of each profile was also similar across reward schedules ($p = 0.32$, 2-tail Fisher's exact test) demonstrating that this variability in learning is not the outcome of differences between the two monkeys or the differences in the reward schedule.

Directional preference

In the reward schedules used, the locations of the cues on the screen were random and therefore the probability of reward was independent of location. Yet surprisingly, we found that in many sessions, monkeys developed a direction preference. To quantify this preference, we constructed a direction selectivity index (DSI) for each behavioral session (see Equation 1 in the Methods and Materials). We found that in 58% (14/24) of the no-learning sessions, in which there was no cue-related learning, monkeys developed a preference towards one of the directions (Figure 2C, light colors). A smaller percentage of direction selectivity, 13% (5/37) was observed in the sessions in which monkeys developed cue-related preferences (melioration and minimization; Figure 2D). The difference in the fraction of direction selective sessions between the learning and no-learning sessions can be attributed to the independence of the direction of a cue and its identity. If the monkey chooses one of the cues exclusively then as a result of independence of reward and location in the reward schedule, no direction preference is possible. Thus, the stronger the cue preference, the weaker is the maximally possible DSI.

Variability in dorsal putamen subpopulations correlates with fluctuations in learning

The neural basis of learning behavior has been a subject of intense research in the last decade. Of particular interest to us is the involvement of the dorsal putamen, a major input nucleus of the basal ganglia. It has been previously shown that after learning, the firing rate of approximately 10% of striatum neurons is sensitive to the action values of the chosen cues [19,20,34–36], suggesting that the dorsal putamen plays an important role in the learning and the execution of the task.

We recorded 192 neurons in the dorsal putamen (Figure 3) of the two monkeys performing the task and focused our analyses on the 113 neurons (58.9%) that were significantly more active (firing rate >0.5 spikes/secondes) during the decision period. We sorted active neurons according to three cell types: the projection neurons (medium spiny neurons (MSNs), $n=88$), and the interneurons (tonically active neurons (TANs), $n=12$, and fast spiking interneurons (FSIs), $n=13$)

(Figure 3). The population of Putative MSNs produced spike waveforms typically longer than FSIs but shorter than TANs (Figure 3C), displayed low firing rates (Figure 3D, E) and tended to fire more phasically (wide range of ISI, Figure 3F). Because of the small size of the dataset collected for putative TANs and FSIs, we restricted our analyses to putative MSNs.

Putative MSNs were then sorted according to their differential responses to the choices performed by the animal during an early and late decision period (windows of 1s before and 1s after cues onset respectively) and how this differential response evolves during the session (Figure 4A–D). Population data are summarized in Figure 4E. Among putative MSNs, we classified 1 neuron (1% of the active MSNs) as responding to initial preference (IP neurons, Figure 4C&E). Another subset of 14 neurons (16% of the active MSNs) progressively fired differently in trials in which the different cues were chosen, suggesting that these neurons responded to preference for the chosen cue and the change in their behavior during the session reflects the learning of the values. We thus refer to these neurons as learning Cue Preference (L-neurons, Figure 4A&E). Another 11 neurons (13% of the active MSNs) showed the opposite pattern, discriminating between cues early in the session but progressively losing their selectivity, suggesting that they forget Cue Preference (F-neurons, Figure 4B&E). The remaining 62 neurons (70% of the active MSNs) could not be discriminated according to the above-defined criteria (R-neurons, Figure 4D&E).

If the dorsal putamen plays an important role in learning preferences for the cues and in utilizing these preferences in the process of decision-making then variability in the distribution of the different classes of neurons may result in variability in the ability to learn. For example learning may require that a high number of active MSNs learn Cue Preference. The prediction of this hypothesis is that a higher fraction of L-neuron/active neuron will be observed in melioration sessions than in other behavioral profiles. To test this hypothesis, we compared the fraction of IP, L, F and R-neurons between melioration (red in Figure 2B) and no-learning sessions (green in Figure 2B) and found no difference between melioration and no-learning in the fraction of IP neurons (0/40 vs. 0/18, $p=1$, two-tailed Fisher exact test, Figure 5A), or F neurons (7/40 vs. 1/18, $p=0.41$, two-tailed Fisher exact test, Figure 5A). By contrast, the fraction of L and R-neurons differed significantly between the two groups. While L-neurons composed 30% of the active MSNs during melioration sessions (12/40), no L-neuron were found (0/18) during no-learning sessions ($p=0.01$, two-tailed Fisher exact test, Figure 5A). The proportion of R-neurons changed in the opposite direction. The fraction of R-neurons was lower (50%, 20/40) during melioration than during no-learning sessions (94%, 17/18; $p<0.01$, two-tailed Fisher exact test). Similar results were obtained when comparing melioration and direction preference sessions. Only 6% of active MSNs (against 30% during melioration, $p=0.04$, two-tailed Fisher exact test) were L-neurons while 83% (against 50% during melioration, $p=0.02$, two-tailed Fisher exact test) were R-neurons when monkeys showed direction preference. Finally the fraction of R and L-neurons should not change for comparisons that do not involve

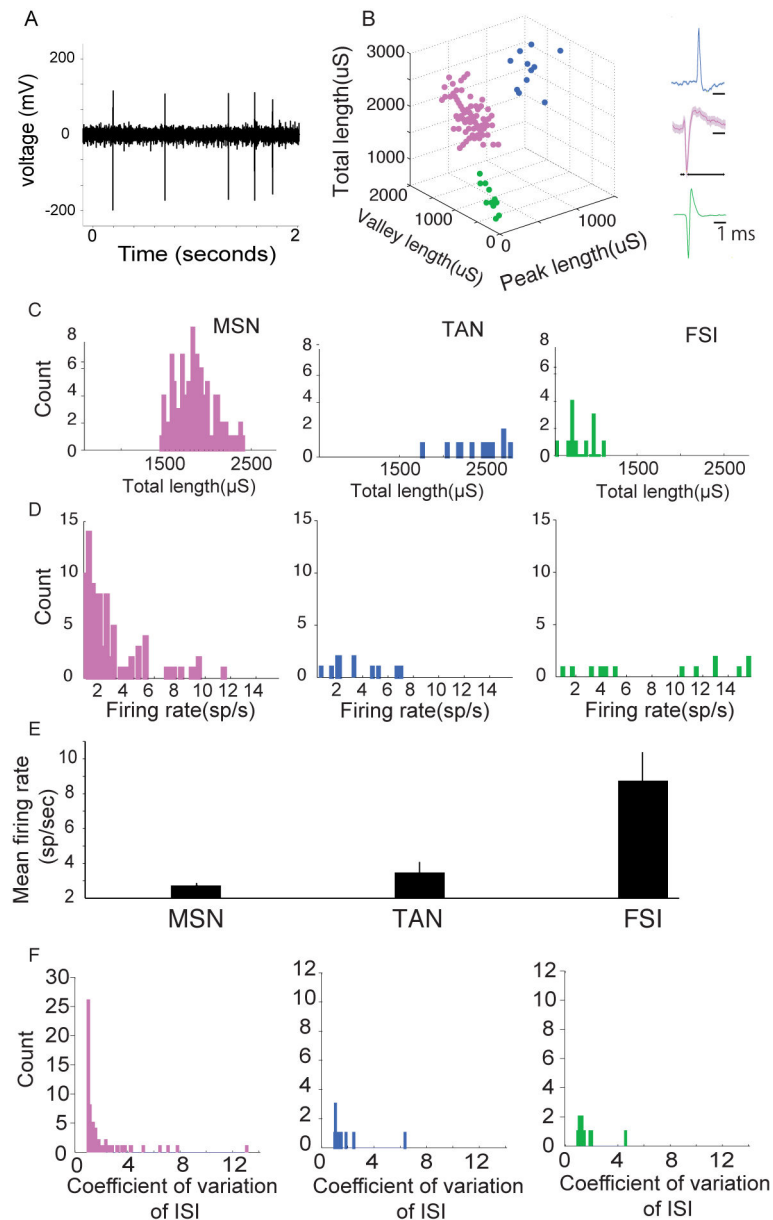


Figure 3. Characterization of cell subtypes. (A) Filtered signal obtained from extracellular recording of a dorsal putamen neuron amplified with a gain of 10^3 (bandpass filter 300 Hz-6 KHz). (B) The parameters of mean waveforms for each neuron were plotted against each other, revealing three clusters. After spike sorting, the width of each phase of each spike was calculated. Spikes were then clustered using three parameters related to the length of the waveform: the length of the total negative deflections (Peak length), the length of the valley, and the sum of these two parameters (Total length). (C) Distribution of the waveform's total length for the each type of neurons; color codes are as above. (D) Distribution of the firing rate of the neurons; color codes are as above. E, Population firing rate for the three cell subtypes. The firing rate of the interneurons was significantly higher than that of the MSNs. F, Distribution of the coefficient of variation (CV) of the interspike intervals of the three types of neuron. The interspike intervals of the presumed MSNs tend to be more variable than that of the presumed interneuron types.

doi: 10.1371/journal.pone.0080683.g003

learning. Accordingly, comparing No-learning and direction preference, we found no significant difference between IP-neurons (0/18 vs. 0/18, $p=1$, two-tailed Fisher exact test), L-neurons (0/18 vs. 1/18, $p=0.99$, two-tailed Fisher exact test), F-

neurons (1/18 vs. 2/18, $p=0.99$, two-tailed Fisher exact test) or R-neurons (17/18 vs. 15/18, $p=0.6$, two-tailed Fisher exact test, Figure 5A). Thus learning correlates with balance of L/R-

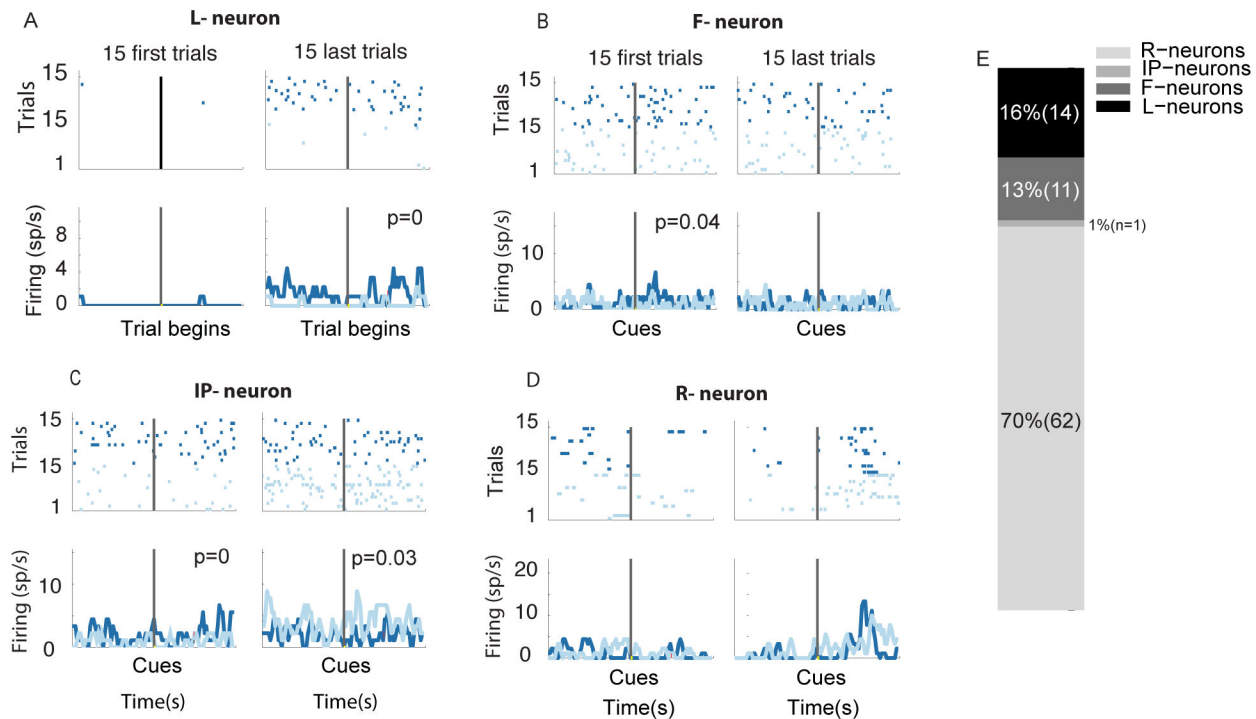


Figure 4. Neural activity at Single cell level. Perievent rasters and perievent histograms for an example (A) L-Neuron, B) F-Neuron, C) IP-Neuron and D) R-Neuron. The perievent rasters and perievent histograms are aligned either at the start of the trials or at cue onset, separately for trials in which most rewarding (dark blue) and less rewarding (light blue) cue was chosen. (B) Stacked bar charts of the distribution of the recorded neurons.

doi: 10.1371/journal.pone.0080683.g004

neurons and changes in this balance is correlated with maladaptive behaviors.

The intensity of encoding of cue-preference by L-neurons predicts fluctuations in learning

Learning could also change with the intensity with which neurons encode Cues Preference such that behavioral preference increase as L-neurons fire more for one cue than for the other. We tested this hypothesis by regressing the differential firing activities of L-neurons between cues with preference. The 15 first trials in which the most or least rewarding cue was chosen were separated and firing activities were subtracted. Then differences in activities between cues were regressed with corresponding preferences. We found that the differential activities of L-neurons between cues were strongly predictive of monkeys' ability to learn (Spearman correlation, $p=0.005$, $R=0.69$, Figure 5B) suggesting that learning also correlates with the intensity with which L-neurons encode cue-preference.

However, despite the fact that a subset of the neurons encoded cue-preference (L-neurons), and that the intensity with which L-neurons encode cue-preference strongly predicted learning we found no statistical difference between the population activity in trials in which the most rewarding cue was chosen and trials in which the less rewarding alternative was chosen ($p=0.1$, Wilcoxon signed rank test). This is

probably due to the fact that the contribution of L-neuron to the average activity was averaged out because of the variability in the responses of the various sub-populations.

Dorsal putamen neural population activity predicts fluctuations in learning

Surprisingly, the population average activity was correlated with the *ability* to learn: dorsal putamen neurons were twice more active during sessions in which monkeys developed a significant preference towards melioration alternative, compared with the other two patterns of behavior ($p<0.001$, Wilcoxon rank sum test; Figure 5C).

Moreover, the difference between melioration and non-learning trials is already significant at the very beginning of the block: population averaged firing activity during the *first* 3 trials was significantly correlated with the primates performances during the *last* 50 trials of the sessions ($R=0.21$, $p<0.05$, Figure 5D), demonstrating that the activity in the dorsal putamen in the very early trials predicts the ability of the animal to learn to prefer the most rewarding cue. This result suggests that dorsal putamen may contribute to learning at three different levels. While a specific dorsal putamen's neuronal subpopulation enables the representation of cue preferences and the intensity with which it is encoded, dorsal putamen's overall population is directly related to the subject's ability to create a preference for the most rewarding cue and therefore increase reward rate.

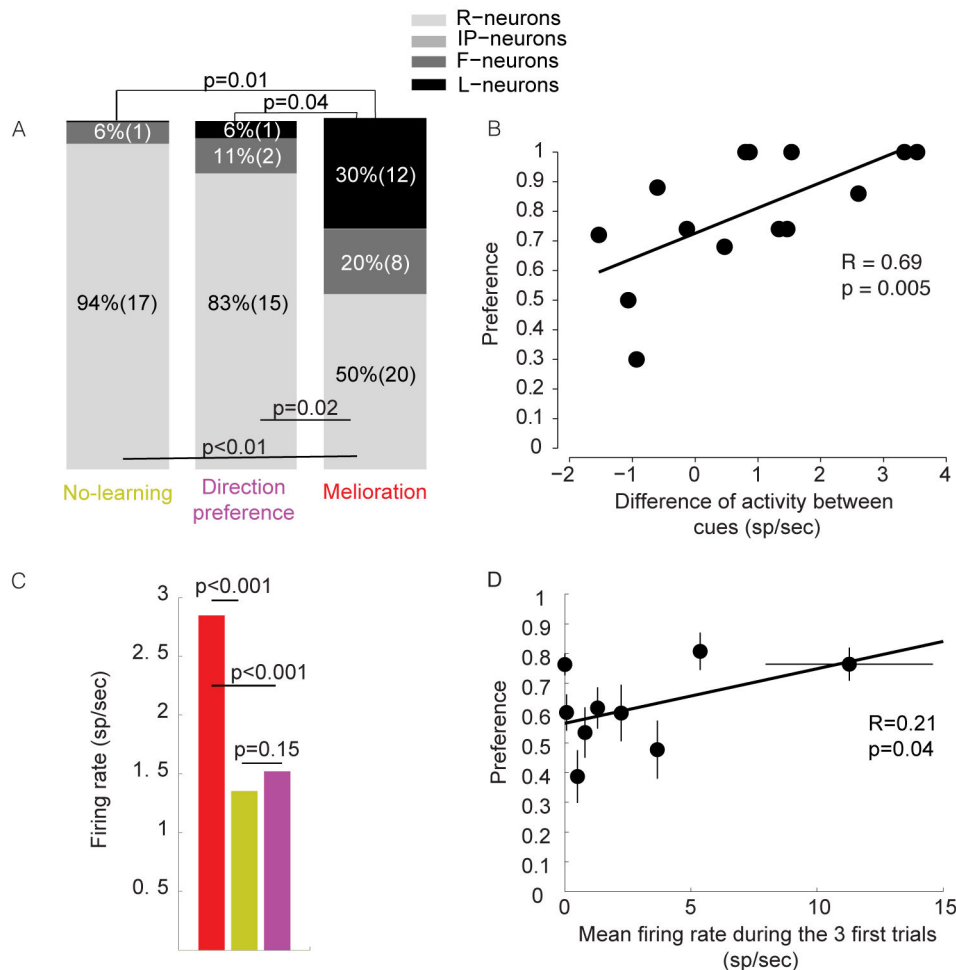


Figure 5. Neural activity at single cell and populations level. (A) Stacked bar chart of the distribution of the recorded neurons sorted according to behavioral profiles except minimization for which the dataset was too small ($n=11$ neurons). (B) The preferences calculated for the 9 sessions during which L-Neurons were recorded are plotted against the differential activity of the L-Neurons ($n=14$ neurons) for the two cues. Differential activity was calculated from the last 15 choices of each cue (15 trials for the best cue and 15 trials for the worst cue). (C) Population firing activity for each of the behavioral profiles except for minimization (mean \pm s.e.m.; Wilcoxon rank sum test): melioration sessions (red, 11 sessions, 40 neurons); no-learning sessions (green; 5 sessions, 18 neurons); direction preference sessions (purple; 4 sessions, 18 neurons). For melioration, minimization and no-learning conditions, sessions with direction preference were discarded and direction preference condition corresponds to no-learning sessions in which monkeys showed preference for a direction (D) Average firing activity during decision period averaged over the 3 first trials as a function of preference (performance on the last 50 trials). Line is the least square error linear fit. Horizontal error bars indicate the SEM calculated over the 10 neurons contained in a bin (8 neurons in the last bin); Vertical error bars indicate the SEM calculated over the sessions that correspond to the neurons included in a bin.

doi: 10.1371/journal.pone.0080683.g005

Neural responses were not somatotopically organized

We then asked if L-neurons were located in specific regions of the putamen. Figure 6 show that all recordings were situated in the regions of the rostral and caudal sensorimotor areas of the putamen (anterior and posterior to the anterior commissure (AC) respectively [37]) in the zone of convergence of orofacial, forelimb and hindlimb regions of MI and SMA in the central zone of the dorsomedial-to-ventrolateral portion of the putamen and in the central zone of the dorsomedial-to-ventrolateral

portion of the putamen which receives projections essentially from CMAr in rostral part, but also from pre-SMA and SMA at the location of the anterior commissure [28,37,38]. Those projections are segregated [28,37,38]. We didn't record from limbic territories (ventral putamen), associative territories (essentially caudate and very rostral putamen at about +3mm from AC) or from areas receiving projections from dorsal anterior cingulate cortex (dACC, limbic areas) nor dorsolateral prefrontal cortex (dLPFC, associative areas [39]) that is more rostral[40]. Finally, the neural subtypes identified (L, IP, F and

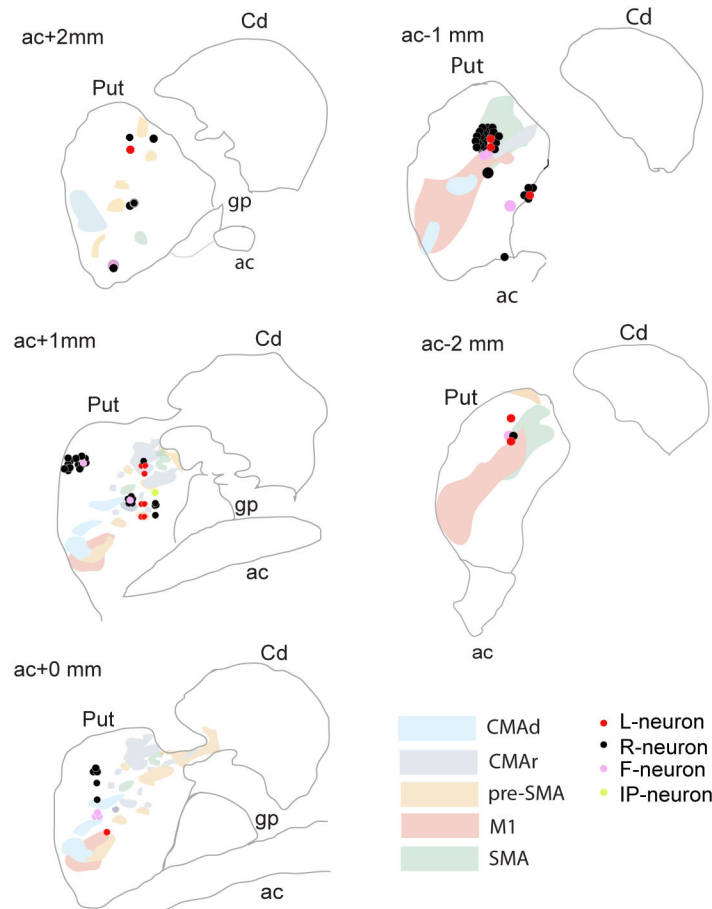


Figure 6. Reconstruction of the recording sites. The dots show the estimate locations of the electrodes tip during recording sessions (scale in mm). The recording sites of monkey 1 and 2 have been pooled. The colored areas correspond to the sensorimotor territories of the putamen identified in Takada et al[28]. *CMAAd*: dorsal cingulate motor area, *CMAr*: rostral cingulate motor area, *pre-SMA*: pre-supplementary motor area, *M1*: primary motor cortex, *SMA*: supplementary motor area.

doi: 10.1371/journal.pone.0080683.g006

R-neurons) do not seem to respect any particular organization within the set of sensorimotor areas of the putamen.

Discussion

In this paper we demonstrated substantial variability in operant learning. While in some sessions the monkeys learned to prefer the most rewarding cue, in other sessions they failed to learn, often forming irrelevant or detrimental preferences. At the neuronal level, this variability in behavior is correlated with variability in the distribution and intensity of cue-selective responses of individual neurons. In particular, the ability to learn is correlated with the existence of a large enough subpopulation of dorsal putamen neurons that acquire a preference for one of the two cues. At the population level, the firing rate of dorsal putamen neurons at the very *beginning* of the session is correlated with choice preference at the *end* of the session. These results reveal independent neural correlates for the acquisition of preferences.

Previous studies have already shown that in two-armed bandit reward schedule tasks, subjects develop a preference towards the most rewarding cue yet fail to choose that alternative exclusively even after a long period of time [8–12]. It has been suggested that this failure to maximize reflects continuous exploration [18,41,42] which is consistent with the behavior we observed (gray curve in Figure 2A). However the individual session analysis reveals that the averaged learning curve (dashed grey line) is not representative and does not reflect the behavior of the monkeys in the *individual* sessions. In a substantial fraction of the trials, the monkeys formed a strong preference and chose one of the alternatives almost exclusively, whereas in others no preference was formed, irrelevant directional preference or even preference towards the less rewarding alternative was formed (Figure 2A, B).

The differences between the individual learning curves and the averaged learning curve bears similarities with a study by Gallistel and his colleagues showing that the gradual increase in performance observed in each individual subject may be an artifact of group averaging [43]. Thus, our results reinforce the

concept that methods based on a session-by-session analysis provide new insights into the understanding of behavior. The novelty of the behavioral results presented in this study relies on the fact that we show that variability is within subjects and not only between subjects.

In the second part of the study we investigated the neural basis of these behaviors. We focused our attention on the dorsal putamen, which has previously been suggested to play an important role in decision making and learning. We found that 16% of active dorsal putamen neurons, supposedly MSNs, learn to encode preference for cues (L-neurons; Figure 4E). This finding can be related with previous studies that demonstrated that the firing rate of a small fraction (10 to 20%) of dorsal putamen neurons is selective to the chosen cue [19,20,34–36]. Interestingly, we found several links between the fraction of L-neurons and the ability to learn to meliorate. We hypothesize that these links may reflect processes involving competition between prior preferences for cues and acquired preferences for cues driven by rewards [44]. In this framework, if the fraction of L-neurons in the population is not sufficiently large, prior preferences dominate choice, precluding learning. Most interesting, another dimension emerges when considering the firing rate of the neurons at the population level. dorsal putamen's population activity predicts the ability to develop a preference towards the most rewarding cue (Figure 5C). In other words, while at the individual level some neurons encoded cue preference, at population level dorsal putamen activity is correlated with the *ability* to learn in a session, predicting whether the monkey will have a "good" or "bad" learning day. This suggests that a general, population-wide increase in the firing rate of dorsal putamen neurons enhances the final performance of the animal. Our finding could be related to recent fMRI studies in human showing that the activity in the dorsal striatum at the beginning of a learning task is predictive of the final performances of the subjects [45][2].

Whether fluctuations in putamen's activity and learning ability reflect changes in attentional or motivational processes is hard to distinguish. It is well-known that MSN neurons are generally silent at rest [46][3]. In this state they are not sensitive to cortical inputs unless these inputs are strong. However, in the presence of a strong-enough input, such as an attentional gain, these neurons become sufficiently active to be responsive to weaker modulations in cortical inputs [47][4]. Therefore, if the population of dorsal putamen neurons is in the low activity state, in case of low attention, the neurons are less able to process cortical information, which hinders learning.

It is also known that dopamine release increases the firing rate of striatal neurons and as a result, increases their sensitivity to cortical inputs [48–50]. Previous studies have shown that dopamine is released during learning [51–53][5–7]. In addition to the other roles of dopamine as representing reward-related information, dopamine also gates the ability of the dorsal putamen neurons to respond to cortically-mediated information [54][8], which is necessary for the learning of the values of the actions. Thus, fluctuations in the overall levels of dopamine, which could be related to change in the motivational state [55] could result in fluctuations in the ability to learn to prefer the most rewarding cue. High concentrations of striatal

dopamine increase the sensitivity of putamen neurons for cortical inputs such that the number of dorsal putamen neurons that are sensitive to reward-predictive cues and their sensitivity will increase. This dopamine-induced motivational gain favors stronger and better representations of reward-predictive cues over prior preferences relayed by competing cortical inputs, biasing the competition between reward-driven preferences and priors in efferent regions of the striatum in favor of the former. One could test this hypothesis by locally injecting dopamine antagonists in monkeys' dorsal putamen at the very early trials of learning. The resulting impairment of dopamine transmission should mimic low motivational states and disrupt monkeys' ability to learn, giving rise to maladaptive preferences.

All our recording were localized in the sensorimotor and motor planning areas of the putamen [37]. Some of those areas have been shown to be zones of convergence of orofacial, forelimb and hindlimb regions of M1 and SMA in the central zone of the dorsomedial-to-ventrolateral portion of the putamen [28,37,38]. The other areas located in the central zone of the dorsomedial-to-ventrolateral portion of the putamen have been shown to receive projections essentially from CMAr in rostral part, but also from pre-SMA and SMA at the location of the anterior commissure. Those projections have also been shown to be segregated [28,37,38]. We didn't record from ventral putamen (limbic territories), associative territories (essentially caudate and very rostral putamen) or from areas receiving projections from dorsal anterior cingulate cortex (dACC, limbic) nor dorsolateral prefrontal cortex (dLPFC, associative; [39]) more rostral [40]. These results suggest that the learning mechanisms identified occur in the sensorimotor and motor planning areas of the striatum that are known to be involved in decision making and habit-based behavior. This further suggests that the learning mechanisms identified may be the bases of decision-making processes driven by acquired habit-based preferences.

In conclusion, our results showed that failure to meliorate and the formation of irrelevant or even detrimental preferences is reflected at the cellular level. These preferences may result from insufficient engagement of brain regions involved in learning processes. We hypothesize that the attention/motivational deficit leads to decreased dorsal putamen activity at the start of the session, which disrupts reward-based learning in cortico-basal ganglia circuits. Testing this hypothesis awaits further studies, as does an explanation for the formation of direction preference.

Supporting Information

Figure S1. Variability holds for both monkeys and all reward schedules. (A) Distribution of preferences, average choices in the last 50 trials of the session, for no-learning (red), no-learning (black), and minimizing (blue) sessions, for monkey 1 (top) and monkey 2 (lower). (B) Distribution of preferences for the 3 reward schedules: bottom (0.9 vs. 0.6), middle (0.67 vs. 0.33) and top (0.75 vs. 0.25), for no-learning (red), no-learning (black), and minimizing (blue) sessions. (TIF)

Acknowledgements

We thank D. Hansel, M. Guthrie, A. Garenne, A. Marchand for fruitful discussions and comments on earlier versions of this manuscript and Michel Goillandeau, Hugues Orignac and Thoi Nguyen, for technical assistance. M. Guthrie edited the English of the present version.

References

- Bar-Eli M, Avugos S, Raab M (2006) Twenty years of "hot hand" research: Review and critique. *Psychol Sport Exerc* 7: 525–553. doi:10.1016/j.psychsport.2006.03.001.
- Gilovich T, Vallone R, Tversky A (1985) The hot hand in basketball: on the misperception of random sequences. *Cogn Psychol* 17: 295–314. doi:10.1016/0010-0285(85)90010-6.
- Neiman T, Loewenstein Y (2011) Reinforcement learning in professional basketball players. *Nat Commun* 2: 569. doi:10.1038/ncomms1580. PubMed: 22146388.
- Ballard C, Walker M, O'Brien J, Rowan E, McKeith I (2001) The characterisation and impact of fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 16: 494–498. doi:10.1002/gps.368.
- Escandon A, Al-Hammadi N, Galvin JE (2010) Effect of cognitive fluctuation on neuropsychological performance in aging and dementia. *Neurology* 74: 210–217. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ca017d. PubMed: 20083796.
- Clarke D (2004) Impulsiveness, locus of control, motivation and problem gambling. *J Gambl Stud* 20: 319–345. doi:10.1007/s10899-004-4578-7. PubMed: 15577271.
- Clark L (2010) Decision-making during gambling: an integration of cognitive and psychobiological approaches. *Philos Trans R Soc Lond B: Biol Sci* 365: 319–330. doi:10.1098/rstb.2009.0147. PubMed: 20026469.
- Morris G, Nevet A, Arkadir D, Vaadia E, Bergman H (2006) Midbrain dopamine neurons encode decisions for future action. *Nat Neurosci* 9: 1057–1063. doi:10.1038/nn1743. PubMed: 16862149.
- Wilson WA, Rollin AR (1959) Two-choice behavior of rhesus monkeys in a noncontingent situation. *J Exp Psychol Hum Learn* 58: 174–180.
- Meyer DR (1960) The effects of differential probabilities of reinforcement on discrimination learning by monkeys. *J Comp Physiol Psychol* 53(2): 173–175. doi:10.1037/h0045852.
- Stanovich KEK (2003) Is probability matching smart? Associations between probabilistic choices and cognitive ability. *Mem Cogn* 31: 243–251. doi:10.3758/BF03194383.
- Tversky AA, Edwards WW (1966) Information versus reward in binary choices. *J Exp Psychol Hum Learn* 71: 680–683. PubMed: 5939707.
- Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy S et al. (2010) Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 11: 760–772. doi:10.1038/nrn2915. PubMed: 20944662.
- Miyachi SS, Hikosaka OO, Lu XX (2002) Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning. *Exp Brain Res* 146: 122–126. doi:10.1007/s00221-002-1213-7. PubMed: 12192586.
- Yin HHH, Knowlton BJB (2006) The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci* 7: 464–476. doi:10.1038/nrn1919. PubMed: 16715055.
- Barnes TD, Kubota Y, Hu D, Jin DZ, Graybiel AM (2005) Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of procedural memories. *Nature* 437: 1158–1161. doi:10.1038/nature04053. PubMed: 16237445.
- Tricomi E, Balleine BW, O'Doherty JP (2009) A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *Eur J Neurosci* 29: 2225–2232. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06796.x. PubMed: 19490086.
- Daw NDN, Niv YY, Dayan PP (2005) Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nat Neurosci* 8: 1704–1711. doi:10.1038/nn1560. PubMed: 16286932.
- Samejima K, Ueda Y, Doya K, Kimura M (2005) Representation of action-specific reward values in the striatum. *Science* 310: 1337–1340. doi:10.1126/science.1115270. PubMed: 16311337.
- Pasquereau B, Nadjar A, Arkadir D, Bezard E, Goillandeau M et al. (2007) Shaping of motor responses by incentive values through the

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: TB YL SL. Performed the experiments: SL. Analyzed the data: SL CP DA. Contributed reagents/materials/analysis tools: YL. Wrote the manuscript: SL YL TB.

- basal ganglia. *J Neurosci* 27: 1176–1183. doi:10.1523/JNEUROSCI.3745-06.2007. PubMed: 17267573.
- Graybiel AM (2008) Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu Rev Neurosci* 31: 359–387. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.112851. PubMed: 18558860.
- Boraud TT, Bezard EE, Bioulac BB, Gross CEC (2001) Dopamine agonist-induced dyskinesias are correlated to both firing pattern and frequency alterations of pallidal neurones in the MPTP-treated monkey. *Brain* 124: 546–557. doi:10.1093/brain/124.3.546. PubMed: 11222455.
- Hikosaka O, Sakamoto M, Usui S (1989) Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. *J Neurophysiol* 61: 780–798. PubMed: 2723720.
- Aosaki T, Kimura M, Graybiel AM (1995) Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. *J Neurophysiol* 73: 1234–1252. PubMed: 7608768.
- Sharott A, Moll CKE, Engler G, Denker M, Grün S et al. (2009) Different subtypes of striatal neurons are selectively modulated by cortical oscillations. *J Neurosci* 29: 4571–4585. doi:10.1523/JNEUROSCI.5097-08.2009. PubMed: 19357282.
- Orfanidis SJ (1995) Introduction to signal processing. Prentice Hall, Inc.
- BrainInfo, editor (n.d.) National Primate Research Center, University of Washington. Retrieved unpublished at whilst December year 1111 from <http://www.braininfo.org>.
- Takada MM, Tokuno HH, Hamada II, Inase MM, Ito YY et al. (2001) Organization of inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey. *Eur J Neurosci* 14: 1633–1650. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01789.x. PubMed: 11860458.
- Shteingart H, Neiman T, Loewenstein Y (2013) The Role of first impression in operant learning. *J Exp Psychol Gen* 142(2): 476–488. doi:10.1037/a0029550. PubMed: 22924882.
- Graf V, Bullock DH, Bitterman ME (1964) Further experiments on probability-matching in the pigeon. *J Exp Anal Behav* 7: 151–157. doi:10.1901/jeab.1964.7-151. PubMed: 14130091.
- Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD (2006) Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 442: 1042–1045. doi:10.1038/nature05051. PubMed: 16929307.
- Schönberg T, Daw ND, Joel D, O'Doherty JP (2007) Reinforcement learning signals in the human striatum distinguish learners from nonlearners during reward-based decision making. *J Neurosci* 27: 12860–12867. doi:10.1523/JNEUROSCI.2496-07.2007. PubMed: 18032658.
- Shanks DR, Tunney RJ (2002) A re-examination of probability matching and rational choice. *J Behav Decis Mak* 15(3): 233–250. doi:10.1002/bdm.413.
- McClure SMS, Daw NDN, Montague PRP (2003) A computational substrate for incentive salience. *Trends Neurosci* 26: 423–428. doi:10.1016/S0166-2236(03)00177-2. PubMed: 12900173.
- Nakamura K, Hikosaka O (2006) Role of dopamine in the primate caudate nucleus in reward modulation of saccades. *J Neurosci* 26: 5360–5369. doi:10.1523/JNEUROSCI.4853-05.2006. PubMed: 16707788.
- Lau B, Glimcher PW (2008) Value representations in the primate striatum during matching behavior. *Neuron* 58: 13–13. PubMed: 18466754.
- Nambu A (2011) Somatotopic organization of the primate Basal Ganglia. *Front Neuroanat* 5: 26. PubMed: 21541304.
- Haber SNS, Fudge JJJ, McFarland NRN (2000) Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 20: 2369–2382. PubMed: 10704511.
- Haber SNS, Kim K-SK, Mailly PP, Calzavara RR (2006) Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-based learning. *J Neurosci* 26: 8368–8376. doi:10.1523/JNEUROSCI.0271-06.2006. PubMed: 16899732.

40. Selemon LDL, Goldman-Rakic PSP (1985) Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J Neurosci* 5: 776–794. PubMed: 2983048.
41. Frank MJ, Doll BB, Oas-Terpstra J, Moreno F (2010) Prefrontal and striatal dopaminergic genes predict individual differences in exploration and exploitation. *Nat Neurosci* 13: 649–649. doi:10.1038/nn0510-649b. PubMed: 19620978.
42. Ishii S, Yoshida W, Yoshimoto J (2002) Control of exploitation-exploration meta-parameter in reinforcement learning. *Neural Netw* 15: 665–687. doi:10.1016/S0893-6080(02)00056-4. PubMed: 12371519.
43. Gallistel CR, Fairhurst S, Balsam P (2004) The learning curve: implications of a quantitative analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 13124–13131. doi:10.1073/pnas.0404965101. PubMed: 15331782.
44. Samejima K, Doya K (2007) Multiple representations of belief states and action values in corticobasal ganglia loops. *Ann N Y Acad Sci* 1104: 213–228. doi:10.1196/annals.1390.024. PubMed: 17435124.
45. Vo LTKL, Walther DBD, Kramer AFA, Erickson KIK, Boot WRW et al. (2010) Predicting individuals' learning success from patterns of pre-learning MRI activity. *PLOS ONE* 6: e16093–e16093. PubMed: 21264257.
46. Wilson CJ, Groves PM (1981) Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum. *Brain Res* 220: 67–80. doi:10.1016/0006-8993(81)90211-0. PubMed: 6168334.
47. Sandstrom MIM, Rebec GVG (2003) Characterization of striatal activity in conscious rats: contribution of NMDA and AMPA/kainate receptors to both spontaneous and glutamate-driven firing. *Synapse* 47: 91–100. doi:10.1002/syn.10142. PubMed: 12454946.
48. Ballion B, Mallet N, Bézard E, Lanciego JL, Gonon F (2008) Intratelencephalic corticostriatal neurons equally excite striatonigral and striatopallidal neurons and their discharge activity is selectively reduced in experimental parkinsonism. *Eur J Neurosci* 27: 2313–2321. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06192.x. PubMed: 18445222.
49. Mahon SS, Delord BB, Deniau JMJ, Charpier SS (2000) Intrinsic properties of rat striatal output neurones and time-dependent facilitation of cortical inputs in vivo. *J Physiol* 527 2: 345–354. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00345.x. PubMed: 10970435.
50. Mahon SV, Deniau J-M, Charpier SP (2003) Various synaptic activities and firing patterns in cortico-striatal and striatal neurons in vivo. *J Physiol Paris* 97: 557–566. doi:10.1016/j.jphysparis.2004.01.013. PubMed: 15242665.
51. Amalric M, Koob GF (1987) Depletion of dopamine in the caudate nucleus but not in nucleus accumbens impairs reaction-time performance in rats. *J Neurosci* 7: 2129–2134. PubMed: 3112323.
52. Balleine BW, Liljeholm M, Ostlund SB (2009) The integrative function of the basal ganglia in instrumental conditioning. *Behav Brain Res* 199: 43–52. doi:10.1016/j.bbr.2008.10.034. PubMed: 19027797.
53. Schultz W (2006) Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol* 57: 87–115. doi:10.1146/annurev.psych.56.091103.070229. PubMed: 16318590.
54. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Di Filippo M (2007) Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 30: 211–219. doi:10.1016/j.tins.2007.03.001. PubMed: 17367873.
55. Salamone JDJ, Correa MM, Farrar AA, Mingote SMS (2007) Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)* 191: 461–482. doi:10.1007/s00213-006-0668-9. PubMed: 17225164.

The Dorso Lateral Striatum integrates Reward Prediction Error and Salience but not Hedonic Value: Evidences from electrophysiology in Monkeys using an axiomatic approach.

Short title: Axiomatic approach of the RPE in the Striatum

Camille Piron* ^{1,2}, Benjamin Pasquereau* ³, Thomas Boraud ^{1,2,4}

(1) University of Bordeaux, Institut des Maladies Neurodegeneratives UMR 5293, 33076 Bordeaux, France.

(2) CNRS, Institut des Maladies Neurodegeneratives UMR 5293, 33076 Bordeaux, France

(3) University of Pittsburg, Center for the Neural Basis of Cognition, 15260 Pittsburg, PA, USA

(4) CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

* These authors contributed equally to this work.

Corresponding author: Camille Piron, University of Bordeaux, Institut des Maladies Neurodegeneratives UMR 5293, 33076 Bordeaux, France. Mail : camille.piron@u-bordeaux.fr

Number of pages: 17

Number of figures: 3

Number of words: Abstract: 246; Introduction: 583; Discussion: 821 Total: 4 577

The authors declare that is no conflict of interest.

Acknowledgements: The project was founded thanks to Bordeaux Neuocampus. CP and BP were supported by a grant from the French Ministry of Education, Research and Technology. We thank Aude Retailleau for editing of the manuscript and scientific discussion.

21 **Abstract**

22 It has been proposed that the cortex basal ganglia (CBG) loop is involved in decision making playing
23 the role of an actor under the control of a critic. The role of the latter is to provide a feedback about
24 the policy of the actor by the mean of a reward prediction error (RPE) signal. This signal is supposed
25 to be carried by dopamine (DA) at the striatal level. However challenging theories have been
26 proposed about the role of dopamine such as encoding Saliency or Hedonic Value of the options
27 chosen by the actor. To disentangle these various hypotheses, an axiomatic approach borrowed from
28 the microeconomics domain has been proposed. A pilot fMRI approach has confirmed that bold
29 signal correlated with the 3 axioms (coherence prize dominance, coherence lottery dominance, no
30 surprise equivalence) defined in the context of repetitive lotteries with random reward contingency.
31 However the exact neural correlate at striatal level remains to be demonstrated. We addressed this
32 issue with electrophysiological recordings of the dorso-lateral area of the Striatum after the cue
33 indicating reward delivery as a function of probability during a double arm bandit task in two
34 primates. Our data show that about 4,5% of the recorded neurons encode RPE, 19,9% encode
35 Saliency but none encode Hedonic Value. This data support a role of striatum as an interface
36 between actor and critic, but this function is probably more complex than a simple role in
37 reinforcement learning and implies other processes such as attention or motivation

Introduction

Since Adam Smith's seminal publication in the Age of Enlightenment, it is considered that decision-making consists in choosing the option with the highest expected value. However, while in economics, option's values are explicitly provided by fiat money, it is less obvious in the common life, where the values are subjective. This is why psychologists and experimental economists have introduced value functions in order to translate revealed preferences in scalar (Von Neumann and Morgenstern, 1944). These values are used by decision making algorithms to choose between several options in a multiple choices situation. The most common paradigm has been borrowed to machine learning (Sutton and Barto, 1998). In this model, the behavior of an agent in interaction with its environment is determined by a distributed process between one actor, which makes the policy, and one critic that evaluates the policy by computing the difference between expected and actual reward. This parameter is called Reward Prediction Error (RPE). The critic interacts with the actor by providing this RPE.

Wolfram Schultz, amongst other, proposed that dopamine (DA) encoded the RPE signal (Schultz et al., 1992; Schultz, 2007). In the brain, DA is produced by *substantia nigra pars compacta* (SNc) and ventral tegmental area (VTA) neurons and released mainly in the striatum, one of the major input nuclei of the basal ganglia (BG). Following this assumption, SNc and VTA belongs to the brain's critic network and interface with the actor at the striatal level. Indeed, several studies have shown that the cortex-BG loop is involved in decision-making processes and therefore is a good candidate for playing the role of the brain's actor network (Leblois et al., 2006; Samejima and Doya, 2007; Guthrie et al., 2013). This theory makes the striatum an essential element as an interface between the actor and the critic.

61 However, there are alternative hypotheses concerning the dopaminergic signal. Some
62 authors consider that it represents the Saliency (S), i.e. the surprise related to an unexpected
63 event (Zink et al., 2004). Others support that this signal is in fact the Hedonic Value (HV),
64 which is the satisfaction felt during reward delivery (Berridge and Robinson, 1998). Part of
65 the ambiguity on the exact nature of DA results from the fact that most of the paradigms used
66 to address this question mixed learning processes and valuation of action.

67 In order to raise the ambiguity between these hypotheses, it has been proposed an
68 axiomatic approach (Caplin and Dean, 2008). It consists in defining a task that abolishes
69 learning and focuses on the encoding of reward. This approach borrowed to microeconomics
70 field, has been tested in functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) (Rutledge et al.,
71 2010) and the authors were able to show a correlation between RPE and fMRI signal in the
72 striatum, which is supposed to result from dopaminergic release. This publication seems to set
73 the debate in favor of the RPE hypothesis concerning the nature of the dopaminergic signal.
74 However, fMRI BOLD signal is only partially correlated to neuronal activity and the striatum
75 has a very heterogeneous nature with multiple populations of output neurons and
76 interneurons. This axiomatic approach has never been studied using electrophysiological data.

77 In this study, we propose to analyze the nature of the reward related signal in the
78 striatum of monkeys performing a multiple-choice decision-making task using a multi-site
79 electrophysiological recordings approach. Our objective is to verify if the striatum, which is
80 supposed to act as an interface between the actor and the critic, integrated the RPE signal, a
81 necessary condition to validate this hypothesis.

Materials and Methods

Paradigm: Reward Prediction Error (RPE) has been characterized by Caplin and Dean (2008) with an axiomatic approach composed of three different axioms. Axioms are defined as follow. Let z be a lottery with a prize x and a probability p , and a second lottery z' with a prize x' and a probability p' (with $x \neq x'$ and $p' = 1-p$). The function δ represents the signal for which we want to assess the parameter encoded (In our case neuronal firing rate). This signal will encode RPE if it follows the three following axioms:

1. First axiom is called « Coherence prize dominance »: $\delta(z, p) > \delta(z', p) \Rightarrow \delta(z, p') > \delta(z', p')$. In another words, $\delta(z)$ and $\delta(z')$ do not intersect.
2. Second axiom is called « Coherence lottery dominance»: $\delta(z, p) > \delta(z, p') \Rightarrow \delta(z', p) > \delta(z', p')$. In another words, the slope of $\delta(z)$ and $\delta(z')$ must be of same sign.
3. Third axiom is called « No surprise equivalence »: $\delta(z', ez') = \delta(z, ez)$ where ez' corresponds to 0 for p' and ez corresponds to 0 for p .

This approach allowed us to discriminate between:

- Neurons that encode RPE i.e. their neuronal responses to reward follow the three axioms (figure 1E).
- Neurons that encode the Saliency (S) i.e. neurons do not respond to the first and the second axiom, but respond to the third one (Figure 1A).
- Neurons that encode Hedonic Value (HV) i.e. neurons respond to axiom 1 and 2, but had slopes equal to 0 (Figure 1D).

Animals and task: The experimental paradigm was already described elsewhere (Pasquereau et al., 2007). In brief, two female rhesus monkeys (*Maccaca mulatta* weighing 5.6 and 4 kg) were trained to realize a decision making task. The monkeys were given daily training to move a manipulandum in a horizontal plan (26x26cm) with their right hand. This manipulandum controls a cursor on a computer screen placed 50 cm in front of the animal's face (Figure 2A). The monkey initiates the trial by bringing the cursor on a green central circle for period of (500 to 1500ms), after which two targets are presented simultaneously on the screen. Each one appeared in one over four possible directions (0° , 90° , 180° and 270°) and is associated with a fixed probability for the monkey to be rewarded at the end of a successful trial. The possible probabilities were as follows: $P(R) = 0; 0,33; 0,67$ and 1 . Cue type and direction are determined randomly. In one trial, we never present the same cues or two different cues in the same location in order to always lead a "better" choice. After a period of 1000 to 1500ms, the "GO" signal is given and the animal has to move toward one of the cues and to maintain the cursor on the chosen cue during a period of 1000-1500ms. He has then to move back to the central circle. Disappearance of the central circle indicated to the animal that he has succeeded or not (figure 2B). He is rewarded at the end of the trial according to the probability of the chosen cue with 3ml of fruit juice. Monkeys are conditioned until the success rate is higher than 95%. Then one session of 400 trials is conducted every day.

Application of the RPE paradigm to our experimental approach: In our experiment, to determine if the striatal neurons respond to RPE, the decision itself is not important. What we considered here is that once the animal performed a choice, the outcome to which he is confronted is *de facto* 2 complementary lotteries (z and z') with 2 possible prizes ($x=1$ for z and $x'=0$ for z') and $p=P(x) = P(R)$ for z and $p'=p(x') = 1-p = 1-P(R)$ for z' . Therefore, we can

analyze striatal response using this axiomatic approach.

Surgical procedure: Once monkeys are conditioned a recording chamber is implanted on the skull of each animal. The surgical procedure to attach the recording chamber has been previously described (Bezard et al., 2001; Boraud et al., 2001; Pasquereau et al., 2007; Garenne et al., 2011).

Recordings and data acquisition: The head of the animals is immobilized during the recording session. The single-unit activity is recorded with four individually driven glass-coated tungsten microelectrodes in the left striatum. The electrophysiological procedure for recordings has been explained in previous publication (Pasquereau et al., 2007). Responses to cue, Go signal and during decision periods has already been published elsewhere (Pasquereau et al., 2007; Garenne et al., 2011). Microelectrode sets were initially placed in a guide with an inner diameter of 1.3 mm. At the beginning of each session and before the decision task starts, the guide was lowered manually to a 10 mm depth below the dura. Subsequently, electrodes were individually lowered (Electrode Positioning System; Alpha Omega Engineering, Nazareth, Israel) until the typical signal of striatal neurons was detected. In this report we present the pooled activity from all the neurons recorded in the putamen. The major part of the neurons was sorted as medium spiny neurons (MSN) as they showed an average discharge rate below 5 spikes per second. Other neurons were sorted as interneurons. The ratio MSN/interneurons is in accordance with what is known of striatum anatomy in monkeys (Graveland and DiFiglia, 1985).

Data analysis: The analyses were performed using Neuroexplorer (Nex Technologies, Littleton, MA). All neurons of putamen had been conditioned in the same way. We first computed peri-event time histograms (PETHs) centered on the cue indicating the reward

delivery or not, according to the probability of being rewarded. Analysis window starts 500 milliseconds before the event and finishes 500 milliseconds after. We used an overlapping sliding window with a binwidth of 20ms smoothed with a 3 bin Gaussian filter.

Axometric Approach Applied to our data: We analyze the response profile of each neuron as function of the probability of reward. We called this parameter the Reward Related Response (RRR). For each neurons, we collected the peak of the normalized values of RRR in different conditions for the Reward lottery ($x=1$, $p=P(X)$) and the Noreward Lottery ($x'=0$, $p'=1-P(X)$). We have 4 possible pairs of Reward/Noreward lotteries ($p=0/p'=1$; $p=0.33/p'=0.67$; $p=0.67/p'=0.33$ and $p=1/p'=0$). It allows us to extract only 3 values for the Reward lottery (0.33, 0.67 and 1) and 2 for the Noreward lottery (0.33 and 0.67). By definition, the case $p=0$ and $p'=0$ never occurred and, because the animals maximize their behavior (Pasquereau et al., 2007) and never choose $P(R)=0$, $p'=1$ never occurred also. Therefore in order to test the Axiom 3, we need to estimate the value of RRR for $p'=0$. This value is obtained extrapolating the data thanks to the behavioral task. This extrapolation is obtained by smoothing the curves for $P=0.3, 0.67$ and 1.

Statistical Analysis: The extrapolating values were analyzed with a t test with a bilateral distribution and unequal variances ($p<0,05$). We integrated the data from two conditions: Reward $P(R)=1$ and Noreward $P(R)=0.3$.

Histology: After recordings' sessions were completed, the animals were anesthetized with an overdose of pentobarbital of sodium and perfused through the left ventricle with 4% paraformaldehyde in order to fix tissue. Brains were equilibrated with 20% sucrose. Frozen slices were cut and stained with acetylcholine iodide. Microelectrodes positions during

166 recordings were checked comparing the location of the relevant penetration in the chamber,
167 the position of the neuron along the recording penetration relative to electrophysiologically
168 identified borders, and its position relative to the marking lesions (Pasquereau et al., 2007)
169 (Figure 3).

Results

This study has been made on two female's macaques. We have recorded 337 neurons in the left dorsolateral striatum (DLS) (Figure 4). This paper focuses on the response to reward. We have compared the RRR of the neurons with the actual lotteries and we have followed a logical flow chart according to their respect/violation of each of the three axioms to classify them (Figure 3A). We defined 5 categories: RPE, if the neurons responded to the 3 axioms; HV, if they violate Axiom 3 and have a flat slope; Salience, if they violate axiom 1 and 2, No Parameter if the neurons violate all of the axioms and finally RPE component otherwise. We found that the 2/3 of the analyzed neurons (225/337) follows at least one of the axioms. Within the five groups we defined: 4,5% do encode RPE (15/337), 42,4% some component of the RPE (143/337), 19,9% encode Salience (67/337), 0% encode HV and finally 33,2% encode none of the studied parameter (Figure 3B).

Discussion

This work demonstrated that both Salience, which is important for the flexibility and the exploration, and the RPE, which is the core feature of reinforcement learning, are encoded in the dorso-lateral striatum. Thus a subpopulation of the neurons of the DLS integrates the RPE signal, which is a necessary condition to confirm our working hypothesis that the striatum is the interface between the actor and the critic. However, this conclusion is dampened by the small size of this population (4%). There are several possible explanations to this small number.

The first and most straightforward is related to the fact that we have to estimate the value of the RRR for $p'=0$. It is a weakness of our approach, which is impossible to improve in monkeys, because these animals do not work for free. It makes our statistical approach to assess Axiom 3 violation less sensitive and prone to under-estimation. Upon the 24 neurons that violate Axiom 3 only, some are probably false negative, and therefore truly encode RPE, but the real proportion is impossible to estimate. Whatever the amplitude of this underestimation, we still need alternative explanations to account for such a low number as compared to the 20% of neurons that encoded Salience but should also be underestimated for the same reasons. A simple hypothesis will be that the interface between the actor and the critic systems would be performed elsewhere (i.e. in frontal cortical areas which received the much smaller, but still sizable proportion of the dopaminergic (Tritsch and Sabatini, 2012)). However, this hypothesis is not likely for two main raisons: i) striatum is the major output of dopaminergic neurons of the central nervous system and subject to dopamine dependent LTP and LTD processes (Arbuthnott et al., 2000; Doya, 2000) and ii) It do not account for the effect of DA depletion in the striatum upon the learning processes (Pessiglione et al., 2007)

The dorsal striatum as a multifunction structure. A more conservative hypothesis would be that only a fraction of DLS neurons are involved in this actor process. This alternative is supported by numerous experimental data showing that only 10 to 20 % of recorded neurons encode values or action values during decision process (Samejima et al., 2005; Morris et al., 2006; Pasquereau et al., 2007; Laquitaine et al., 2013). These neurons will be sufficient to contribute to the decision making using competition mechanisms (Frank et al., 2004; Leblois et al., 2006; Guthrie et al., 2013). The remaining 80% of the striatal neurons would integrate the RPE signal for multiple functions. So, at least two systems coexist with a differential decoding of dopaminergic signals (Fiorillo et al., 2003). This hypothesis is supported by heterogeneous nature and multiple projection targets of dopaminergic neurons (Parent and Hazrati, 1995). While a population deals with the actor process, other are involved in other tasks such as attentional or motivational processes for example (Salamone et al., 2007; Vo et al., 2011; Laquitaine et al., 2013). The population of neurons that encode Salience is a good candidate for this function. A salient event may recruit more selective attention than a less salient one and could be used to drive learning.

This differential role could correspond to different subpopulation of striatal neurons. It is known that the striatum is compartmented between striosome and matrix (Graybiel and Ragsdale, 1978). Striosome neurones send projections to the SNc whereas the matrix ones send projections to the SNr /GPi (Fujiyama et al., 2011). While the matrix-SNr/GPi network contributes to the acting function, the striosome-SNc pathway could be the support of other functions including attention and motivation. This could be an explanation of the few percentage of neurons found encoding the RPE.

The dorsal striatum as a sparse integrator. A large population of the DLS neurons (43%) responds only to one or two axioms therefore encode some of the RPE features. Because of the highly convergent nature of the striato-pallidal connections (Graybiel et al., 1994; Parent

230 and Hazrati, 1995), we could postulate that, despite the sparseness of the representation of the
231 RPE, it is still integrated downstream by the funneling nature of the BG. This hypothesis and
232 the previous one are not mutually exclusive and taken together could account for the small
233 number of neurons encoding action value.

234 **The dorsal striatum is not a critic.** It is interesting to notice that Hedonic value is not
235 integrated by the DLS. It confirms that the DLS do not contribute to the encoding of the value
236 during the reward phase at variance with what is known of the decision phase (Samejima et
237 al., 2005; Morris et al., 2006; Pasquereau et al., 2007; Garenne et al., 2011; Laquitaine et al.,
238 2013) and therefore do not belong to the critic process. This role must be performed by either
239 more ventral BG territories like ventral striatum and accumbens (Samejima and Doya, 2007)
240 or elsewhere in the brain like in the Orbito Frontal Cortex (Hornak et al., 2004).

241 Our data confirms that both Salience and RPE are integrated in the DLS when reward is
242 provided to a subject performing an operant task. At least it closes the old debate between the
243 supporters of the RPE hypothesis (Schultz, 2007) and those of the Salience hypothesis
244 (Berridge and Robinson, 1998; Zink et al., 2004). This data support a role of striatum as an
245 interface between actor and critic, but this function is probably more complex than a simple
246 role in reinforcement learning and implies other processes such as attention or motivation.

References

- Arbuthnott GW, Ingham CA, Wickens JR (2000) Dopamine and synaptic plasticity in the neostriatum. *Journal of anatomy* 196 (Pt 4):587-596.
- Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain research Brain research reviews* 28:309-369.
- Bezard E, Boraud T, Chalon S, Brotchie JM, Guilloteau D, Gross CE (2001) Pallidal border cells: an anatomical and electrophysiological study in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated monkey. *Neuroscience* 103:117-123.
- Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross CE (2001) Dopamine agonist-induced dyskinesias are correlated to both firing pattern and frequency alterations of pallidal neurones in the MPTP-treated monkey. *Brain : a journal of neurology* 124:546-557.
- Caplin A, Dean M (2008) Axiomatic methods, dopamine and reward prediction error. *Current opinion in neurobiology* 18:197-202.
- Doya K (2000) Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Current opinion in neurobiology* 10:732-739.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W (2003) Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299:1898-1902.
- Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly R C (2004) By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 306:1940-1943.
- Fujiyama F, Sohn J, Nakano T, Furuta T, Nakamura KC, Matsuda W, Kaneko T (2011) Exclusive and common targets of neostriatofugal projections of rat striosome neurons: a single neuron-tracing study using a viral vector. *The European journal of neuroscience* 33:668-677.
- Garenne A, Pasquereau B, Guthrie M, Bioulac B, Boraud T (2011) Basal Ganglia preferentially encode context dependent choice in a two-armed bandit task. *Frontiers in systems neuroscience* 5:23.

272 Graveland GA, DiFiglia M (1985) The frequency and distribution of medium-sized neurons with
 273 indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain research* 327:307-311.

274 Graybiel AM, Ragsdale CW, Jr. (1978) Histochemically distinct compartments in the striatum of
 275 human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proceedings of*
 276 *the National Academy of Sciences of the United States of America* 75:5723-5726.

277 Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M (1994) The basal ganglia and adaptive motor control.
 278 *Science* 265:1826-1831.

279 Guthrie M, Leblois A, Garenne A, Boraud T (2013) Interaction Between Cognitive and Motor Cortico-
 280 Basal Ganglia Loops During Decision Making: A Computational Study. *Journal of*
 281 *neurophysiology*.

282 Hornak J, O'Doherty J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, Bullock PR, Polkey CE (2004) Reward-related
 283 reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in
 284 humans. *Journal of cognitive neuroscience* 16:463-478.

285 Laquitaine S, Piron C, Abellanas D, Loewenstein Y, Boraud T (2013) Complex population response of
 286 dorsal putamen neurons predicts the ability to learn. *PloS one* 8:e80683.

287 Leblois A, Boraud T, Meissner W, Bergman H, Hansel D (2006) Competition between feedback loops
 288 underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *The Journal of neuroscience*
 289 *: the official journal of the Society for Neuroscience* 26:3567-3583.

290 Morris G, Nevet A, Arkadir D, Vaadia E, Bergman H (2006) Midbrain dopamine neurons encode
 291 decisions for future action. *Nature neuroscience* 9:1057-1063.

292 Parent A, Hazrati LN (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-
 293 thalamo-cortical loop. *Brain research Brain research reviews* 20:91-127.

294 Pasquereau B, Nadjar A, Arkadir D, Bezard E, Goillandeau M, Bioulac B, Gross CE, Boraud T (2007)
 295 Shaping of motor responses by incentive values through the basal ganglia. *The Journal of*
 296 *neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:1176-1183.

297 Pessiglione M, Schmidt L, Draganski B, Kalisch R, Lau H, Dolan RJ, Frith CD (2007) How the brain
 298 translates money into force: a neuroimaging study of subliminal motivation. *Science*
 299 316:904-906.

300 Rutledge RB, Dean M, Caplin A, Glimcher PW (2010) Testing the reward prediction error hypothesis
 301 with an axiomatic model. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for*
 302 *Neuroscience* 30:13525-13536.

303 Salamone JD, Correa M, Farrar A, Mingote SM (2007) Effort-related functions of nucleus accumbens
 304 dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology* 191:461-482.

305 Samejima K, Doya K (2007) Multiple representations of belief states and action values in corticobasal
 306 ganglia loops. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1104:213-228.

307 Samejima K, Ueda Y, Doya K, Kimura M (2005) Representation of action-specific reward values in the
 308 striatum. *Science* 310:1337-1340.

309 Schultz W (2007) Behavioral dopamine signals. *Trends in neurosciences* 30:203-210.

310 Schultz W, Apicella P, Scarnati E, Ljungberg T (1992) Neuronal activity in monkey ventral striatum
 311 related to the expectation of reward. *The Journal of neuroscience : the official journal of the*
 312 *Society for Neuroscience* 12:4595-4610.

313 Sutton RS, Barto AG (1998) *Reinforcement learning : an introduction*. Cambridge, Mass.: MIT Press.

314 Tritsch NX, Sabatini BL (2012) Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and
 315 striatum. *Neuron* 76:33-50.

316 Vo LT, Walther DB, Kramer AF, Erickson KI, Boot WR, Voss MW, Prakash RS, Lee H, Fabiani M, Gratton
 317 G, Simons DJ, Sutton BP, Wang MY (2011) Predicting individuals' learning success from
 318 patterns of pre-learning MRI activity. *PloS one* 6:e16093.

319 Von Neumann J, Morgenstern O (1944) *Theory of games and economic behavior*. New York: Wiley.

320 Zink CF, Pagnoni G, Martin-Skurski ME, Chappelow JC, Berns GS (2004) Human striatal responses to
 321 monetary reward depend on saliency. *Neuron* 42:509-517.

Figure Captions

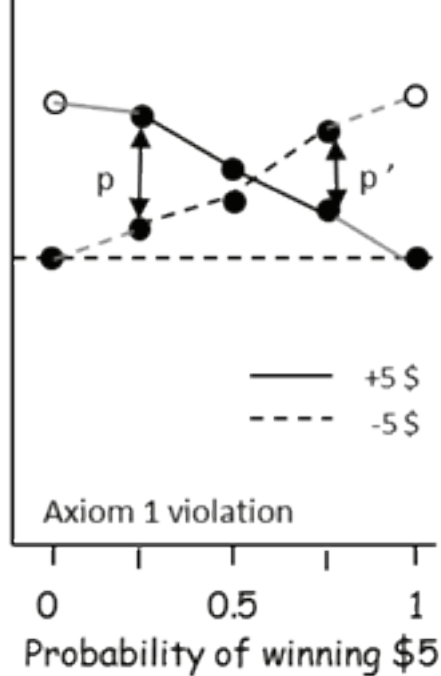
Figure 1: The axiomatic Approach of RPE. In this example we show neural activity of a given structure in an arbitrary scale (y axis), with two possible prizes. x axis is p, the probability of winning prize 1 (the probability of prize 2 is 1-p). The solid line shows the neural activity when prize 1 is obtained (+5\$) whereas the dashed one indicates the amount of dopamine when prize 2 (-5\$) is obtained. **(A)** Example of axiom 1 violation: for the lottery p, neural activity is higher for prize 1 than for prize 2. The situation is inversed for the lottery p', which also corresponds to Saliency. **(B)** Example of axiom 2 violation: neural activity is higher when prize 1 is obtained from lottery p' than from lottery p. On the contrary, it is higher when prize 2 is obtained from lottery p than from lottery p'. **(C)** Example of axiom 3 violation: activity for p=0 is different of activity for p'=0. **(D)** Representation of the hedonic value. It is a violation of action 3, with Z and Z' keeping the same value for each p and p'. **(E)** the three axioms are respected: the neural activity reflects RPE (adapted from (Rutledge et al., 2010)).

Figure 2: The experimental paradigm. **(A)** The monkey is seating in a restraint chair in front of a screen where two different cues are presented and is moving the cursor thanks to the manipulandum held by his hand. **(B)** At the beginning of each trial, the monkeys have to maintain the cursor in the central disk in the middle of the screen. Then two different cues are randomly presented. Each cues has a fixed probability of providing a reward if chosen. Each cue is working de facto as 2 complementary lotteries with 2 possible prizes ($x=1$ and $x'=0$) and $P(x)=P(R)$ and $P(x')=1-P(R)$. A Go signal is provided after a random epoch and the monkey has to move the cursor on the cue he has chosen. Then he has to bring the cursor back to the central disk. This is the end of the trial and the monkey is rewarded or not according to the probability of the cue he has chosen. A session is made of several hundreds of trials. **(C)** Adaptation of the Axiomatic Approach to the task. The blue curve represents the Reward

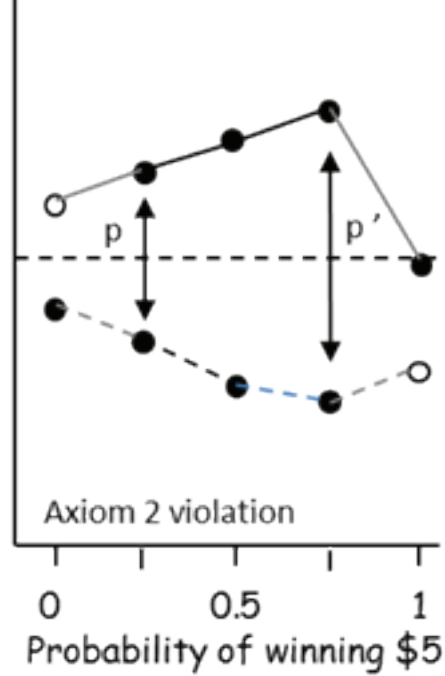
347 lottery and the red one corresponds to the Noreward lottery. $P(R)=0$ and $p'=1$ never occur.
348 The values are therefore obtained with an extrapolation of these two curves.

349 **Figure 3:** (A) Perievent time histograms obtained with a typical RPE neuron of the putamen.
350 Green vertical line represents the time of reward delivery or not. The amplitude of the
351 response decreases with the probability of being rewarded. Peak values were used to build the
352 response curves at the bottom. This neuron follows the three axioms therefore encodes the
353 RPE. (B) Organization chart showing the procedure to classify the neurons. We have tested if
354 neurons encode the Axiom 1 then if they follow the Axiom 2 and finally if they encode the
355 Axiom 3. We can notice that no neuron encodes the hedonic value. About 20% of striatal
356 neurons encode Salience. More than 40% of neurons encode reward prediction error (RPE)
357 parameters in the striatum and 4.5% of studied neurons encode the RPE. (C) The pie chart
358 shows the repartition of the neurons in the 4 different identified classes. (D) Theoretical
359 reconstruction of recording sites. The black dots show the estimated location of the electrodes
360 during the recording sessions (scale in millimeter).

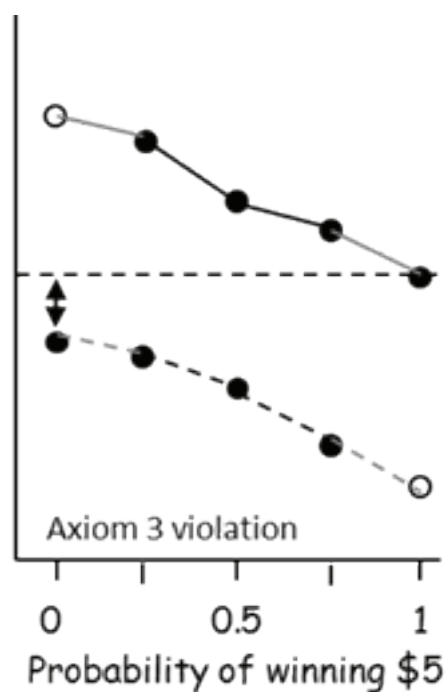
Neural activity



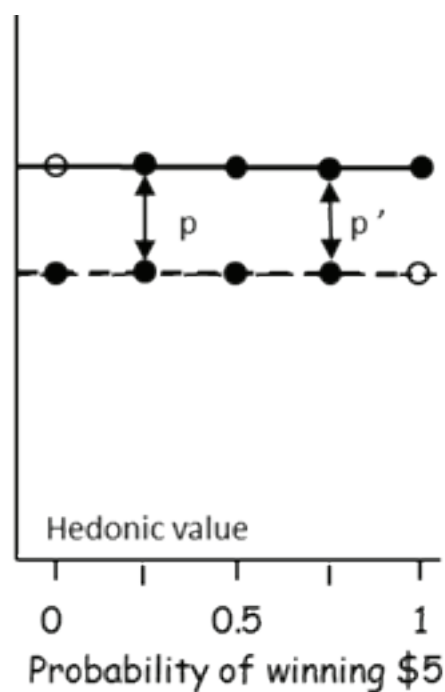
Neural activity



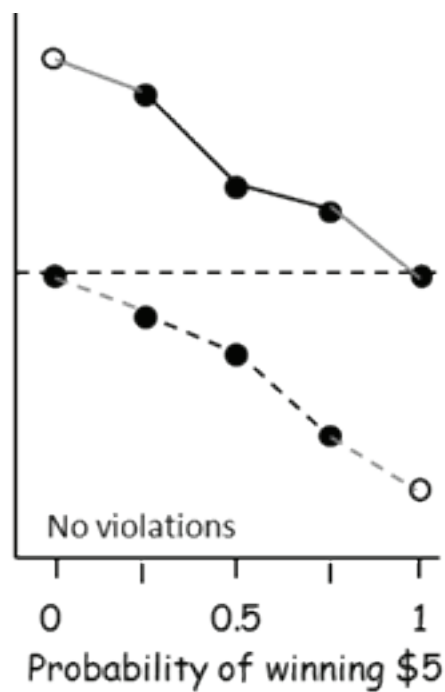
Neural activity

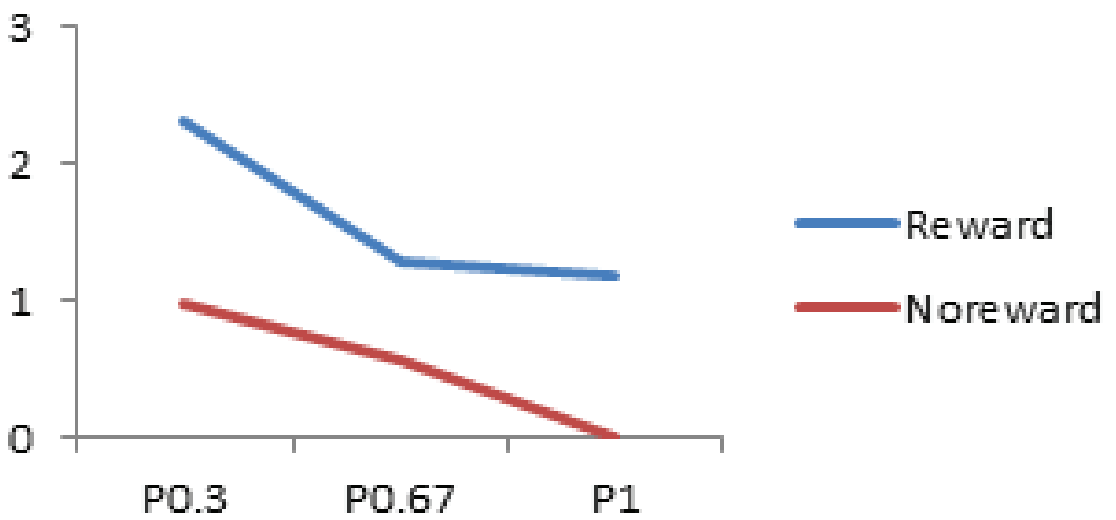
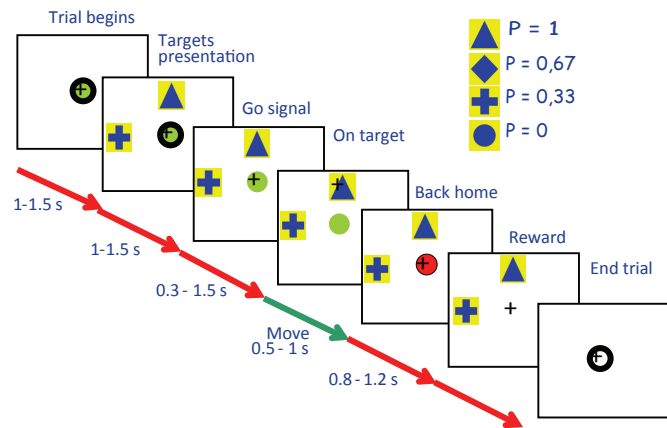


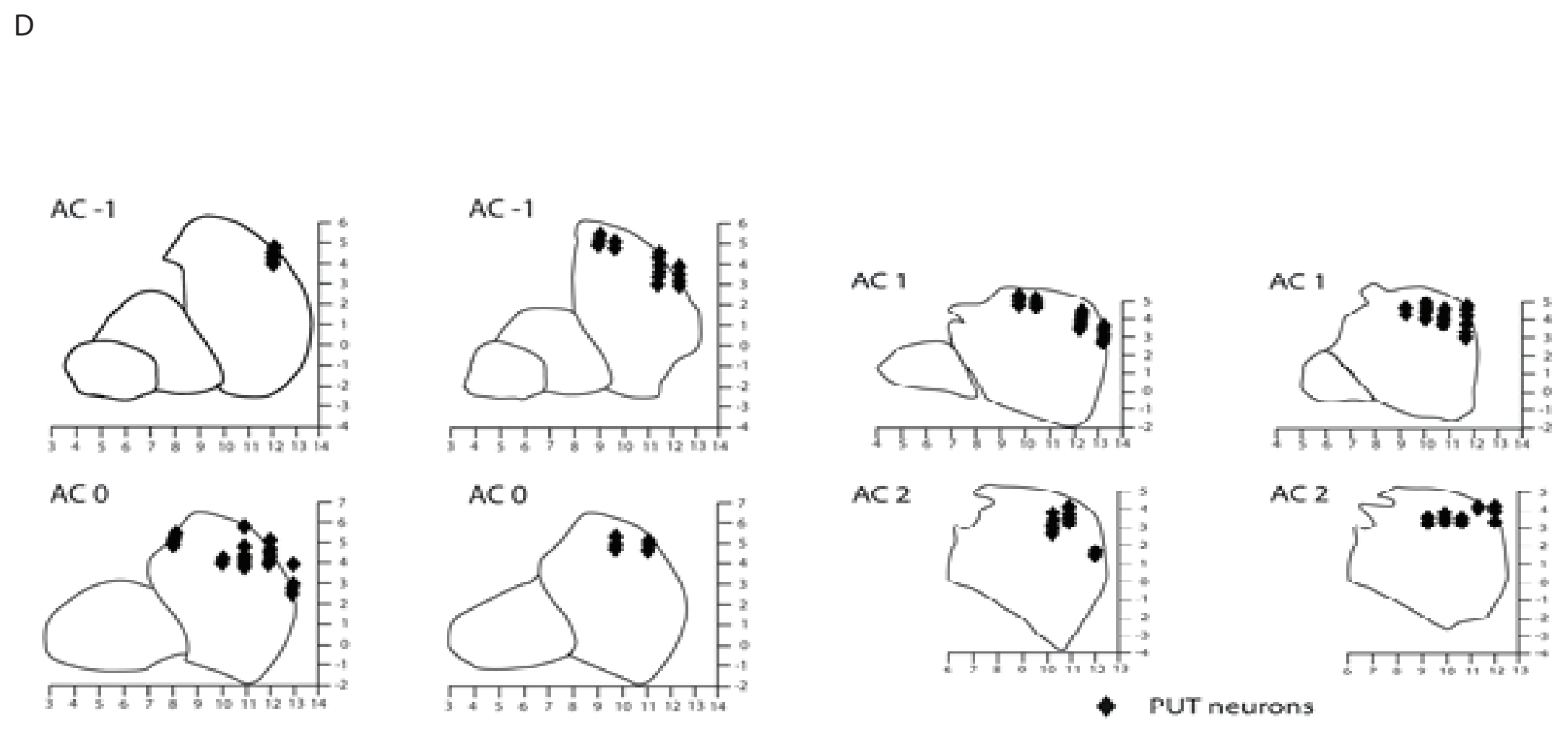
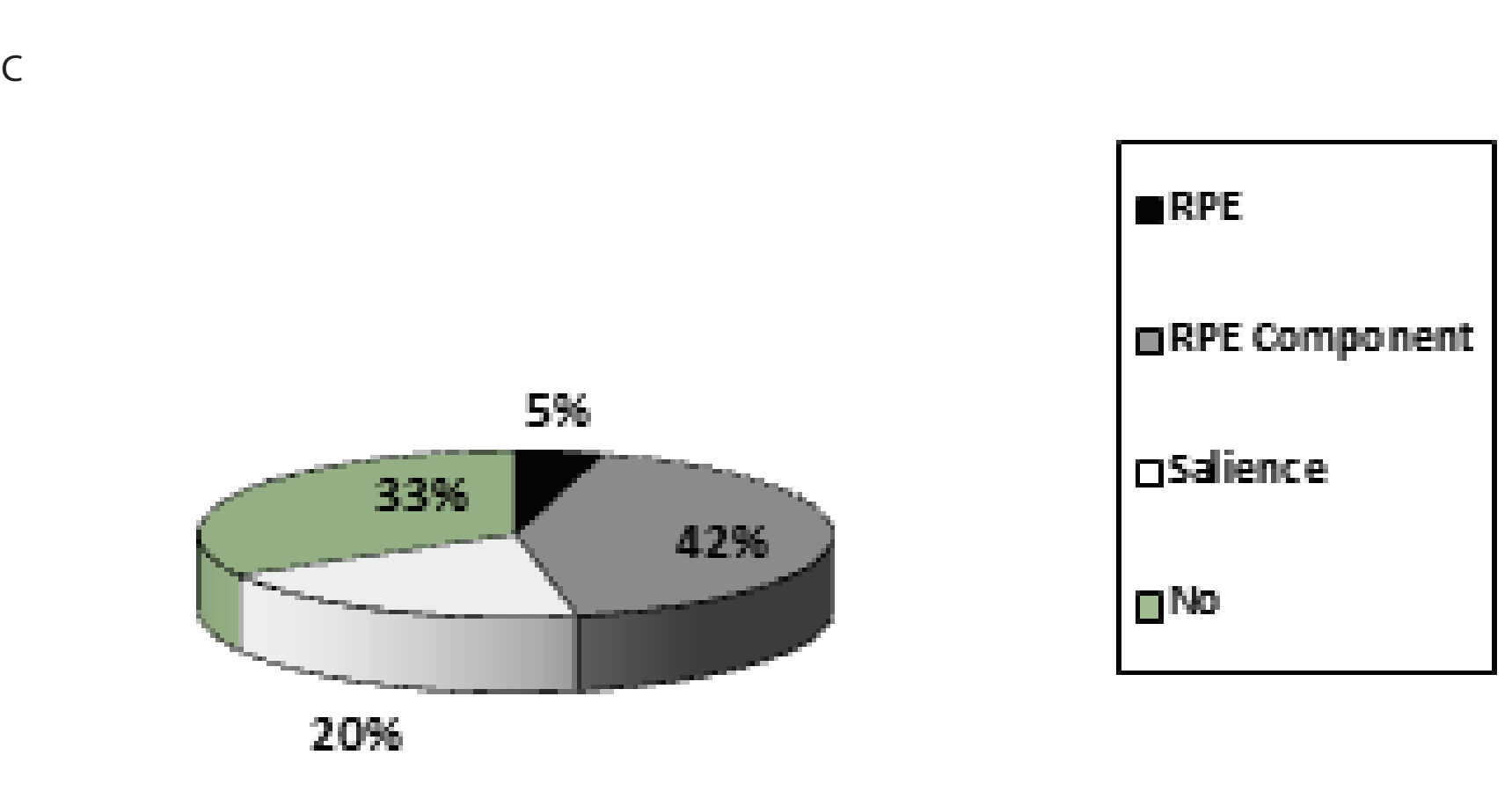
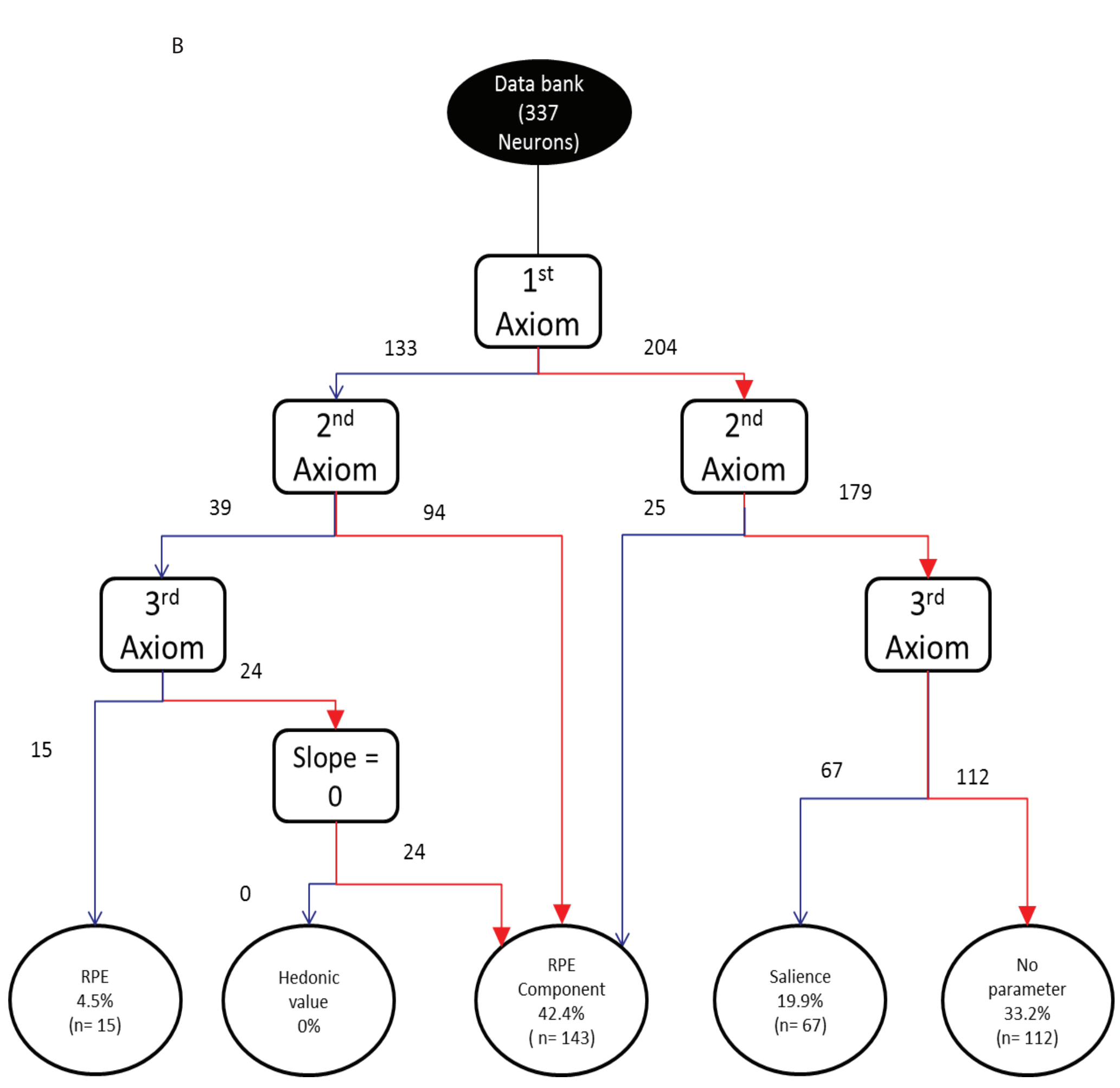
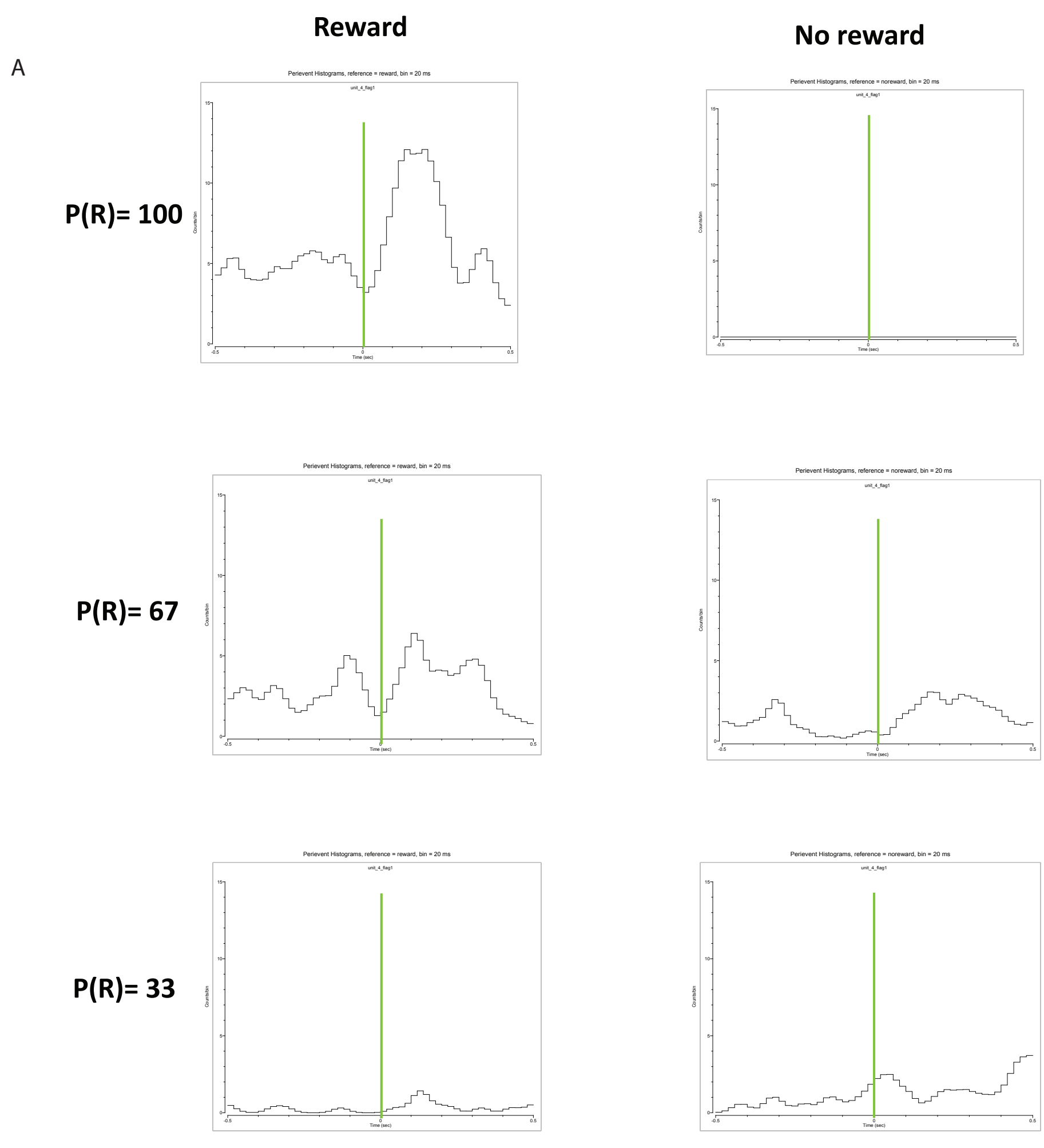
Neural activity



Neural activity







BIBLIOGRAPHIE

VI. Bibliographie

- Aizman O, Brismar H, Uhlen P, Zettergren E, Levey AI, Forssberg H, Greengard P, Aperia A (2000) Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nature neuroscience* 3:226-230.
- Akins PT, Surmeier DJ, Kitai ST (1990) Muscarinic modulation of a transient K⁺ conductance in rat neostriatal neurons. *Nature* 344:240-242.
- Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences* 12:366-375.
- Albin RL, Young AB, Penney JB (1995) The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 18:63-64.
- Alexander GE, Crutcher MD (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13:266-271.
- Ali-Cherif A, Royere M, Gosset A, Poncet M, Salamon G, Khalil R (1984) Troubles du comportement et de l'activité mentale après intoxication oxycarbonée. Lésions pallidales bilatérales. *Rev Neurol* 140:401-405.
- Allais M (1953) Le comportement de l'homme rationnel devant le risque: critique des postulats et axiomes de l'école Américaine. *Econometrica* 21:503-546.
- Allport FH (1920) The influence of the group upon association and thought. *Journal of experimental psychology* 3:159-182.
- Allport GW, . (1937) *Personality: A psychological interpretation*. New York: Holt.
- Amador N, Schlag-Rey M, Schlag J (2000) Reward-predicting and reward-detecting neuronal activity in the primate supplementary eye field. *Journal of neurophysiology* 84:2166-2170.
- Amemori K, Sawaguchi T (2006) Contrasting effects of reward expectation on sensory and motor memories in primate prefrontal neurons. *Cereb Cortex* 16:1002-1015.
- Anderson ME, Horak FB (1985) Influence of the globus pallidus on arm movements in monkeys. III. Timing of movement-related information. *Journal of neurophysiology* 54:433-448.
- Aosaki T, Graybiel AM, Kimura M (1994) Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys. *Science* 265:412-415.
- Aosaki T, Kimura M, Graybiel AM (1995) Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. *Journal of neurophysiology* 73:1234-1252.
- Apicella P, Ljungberg T, Scarnati E, Schultz W (1991) Responses to reward in monkey dorsal and ventral striatum. *Exp Brain Res* 85:491-500.
- Aristote (2004) *Ethique à Nicomaque*.
- Arkadir D, Morris G, Vaadia E, Bergman H (2004) Independent coding of movement direction and reward prediction by single pallidal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:10047-10056.
- Ashby W (1960) *Design for a Brain: The Origin of Adaptive Behaviour*. London: Chapman and Hall, second edition.
- Bamford NS, Zhang H, Schmitz Y, Wu NP, Cepeda C, Levine MS, Schmauss C, Zakharenko SS, Zablow L, Sulzer D (2004) Heterosynaptic dopamine neurotransmission selects sets of corticostriatal terminals. *Neuron* 42:653-663.
- Barracough DJ, Conroy ML, Lee D (2004) Prefrontal cortex and decision making in a mixed-strategy game. *Nature neuroscience* 7:404-410.
- Barto AG (1995) Adaptive critics and the basal ganglia. In: *Models of Information Processing in the Basal Ganglia* (Houk JC, Davis JL, Beiser DG, eds), pp 215-232. Cambridge MA: The MIT Press.

- Baunez C, Amalric M, Robbins TW (2002) Enhanced food-related motivation after bilateral lesions of the subthalamic nucleus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:562-568.
- Baunez C, Dias C, Cador M, Amalric M (2005) The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nature neuroscience* 8:484-489.
- Bechara A (2000) Emotion, Decision Making and the Orbitofrontal Cortex. *Cerebral Cortex* 10:295-307.
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994) Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50:7-15.
- Ben Hamed S, Duhamel J, Bremmer F, Graf W (2001) Representation of the visual field in the lateral intraparietal area of macaque monkeys: a quantitative receptive field analysis. *Exp Brain Res* 140:127-144.
- Benazzouz A, Gross C, Dupont J, Bioulac B (1992) MPTP induced hemiparkinsonism in monkeys: behavioral, mechanographic, electromyographic and immunohistochemical studies. *Experimental brain research* 90:116-120.
- Bennett BD, Bolam JP (1993) Characterization of calretinin-immunoreactive structures in the striatum of the rat. *Brain research* 609:137-148.
- Benoit-Marand M, Jaber M, Gonon F (2000) Release and elimination of dopamine in vivo in mice lacking the dopamine transporter: functional consequences. *The European journal of neuroscience* 12:2985-2992.
- Bevan MD, Bolam JP (1995) Cholinergic, GABAergic, and glutamate-enriched inputs from the mesopontine tegmentum to the subthalamic nucleus in the rat. *J Neurosci* 15:7105-7120.
- Bevan MD, Smith AD, Bolam JP (1996) The substantia nigra as a site of synaptic integration of functionally diverse information arising from the ventral pallidum and the globus pallidus in the rat. *Neuroscience* 75:5-12.
- Bezard E, Brotchie JM, Gross CE (2001) Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nature reviews Neuroscience* 2:577-588.
- Bhatia KP, Marsden CD (1994) Behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 117:859-876.
- Blanchard TC, Hayden BY (2014) Neurons in dorsal anterior cingulate cortex signal postdecisional variables in a foraging task. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 34:646-655.
- Blatt GJ, Andersen RA, Stoner GR (1990) Visual receptive field organization and cortico-cortical connections of the lateral intraparietal area (area LIP) in the macaque. *J Comp Neurol* 299:421-445.
- Bolam JP, Smith Y (1992) The striatum and the globus pallidus send convergent synaptic inputs onto single cells in the entopeduncular nucleus of the rat: a double anterograde labelling study combined with postembedding immunocytochemistry for GABA. *The Journal of comparative neurology* 321:456-476.
- Bolam JP, Wainer BH, Smith AD (1984) Characterization of cholinergic neurons in the rat neostriatum. A combination of choline acetyltransferase immunocytochemistry, Golgi-impregnation and electron microscopy. *Neuroscience* 12:711-718.
- Bolam JP, Clarke DJ, Smith AD, Somogyi P (1983) A type of aspiny neuron in the rat neostriatum accumulates [3H]gamma-aminobutyric acid: combination of Golgi-staining, autoradiography, and electron microscopy. *The Journal of comparative neurology* 213:121-134.
- Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD (2000) Synaptic organisation of the basal ganglia. *Journal of anatomy* 196 (Pt 4):527-542.
- Bontempi B, Laurent-Demir C, Destrade C, Jaffard R (1999) Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature* 400:671-675.
- Boraud T (2015) Matière à décision.

- Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross CE (2000) Ratio of inhibited-to-activated pallidal neurons decreases dramatically during passive limb movement in the MPTP-treated monkey. *Journal of neurophysiology* 83:1760-1763.
- Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross CE (2001) Dopamine agonist-induced dyskinesias are correlated to both firing pattern and frequency alterations of pallidal neurones in the MPTP-treated monkey. *Brain* 124:546-557.
- Boraud T, Bezard E, Guehl D, Bioulac B, Gross C (1998) Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externalis (GPe) and globus pallidus internalis (GPi) in the MPTP-treated monkey. *Brain research* 787:157-160.
- Bouyer JJ, Park DH, Joh TH, Pickel VM (1984) Chemical and structural analysis of the relation between cortical inputs and tyrosine hydroxylase-containing terminals in rat neostriatum. *Brain research* 302:267-275.
- Bowman EM, Brown VJ (1998) Effects of excitotoxic lesions of the rat ventral striatum on the perception of reward cost. *Exp Brain Res* 123:439-448.
- Bowman EM, Aigner TG, Richmond BJ (1996) Neural signals in the monkey ventral striatum related to motivation for juice and cocaine rewards. *J Neurophysiol* 75:1061-1073.
- Brothie P, Iansek R, Horne MK (1991) Motor function of the monkey globus pallidus. 1. Neuronal discharge and parameters of movement. *Brain : a journal of neurology* 114 (Pt 4):1667-1683.
- Brown RG, Jahanshahi M, Marsden CD (1993) Response choice in Parkinson's disease. The effects of uncertainty and stimulus-response compatibility. *Brain* 116 (Pt 4):869-885.
- Bruni L, Sugden R (2007) The road not taken: how psychology was removed from economics, and how it might be brought back. *Economic Journal* 117:146-173.
- Bryden DW, Burton AC, Kashtelyan V, Barnett BR, Roesch MR (2012) Response inhibition signals and miscoding of direction in dorsomedial striatum. *Frontiers in integrative neuroscience* 6:69.
- Caille I, Dumartin B, Bloch B (1996) Ultrastructural localization of D1 dopamine receptor immunoreactivity in rat striatonigral neurons and its relation with dopaminergic innervation. *Brain research* 730:17-31.
- Calabresi P, Mercuri NB, Bernardi G (1990a) Synaptic and intrinsic control of membrane excitability of neostriatal neurons. II. An in vitro analysis. *J Neurophysiol* 63:663-675.
- Calabresi P, Mercuri NB, Stefani A, Bernardi G (1990b) Synaptic and intrinsic control of membrane excitability of neostriatal neurons. I. An in vivo analysis. *J Neurophysiol* 63:651-662.
- Calabresi P, Mercuri N, Stanzione P, Stefani A, Bernardi G (1987) Intracellular studies on the dopamine-induced firing inhibition of neostriatal neurons in vitro: evidence for D1 receptor involvement. *Neuroscience* 20:757-771.
- Calabresi P, Centonze D, Gubellini P, Pisani A, Bernardi G (2000) Acetylcholine-mediated modulation of striatal function. *Trends in neurosciences* 23:120-126.
- Cardinal RN, Pennicott DR, Sugathapala CL, Robbins TW, Everitt BJ (2001) Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science* 292:2499-2501.
- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD (1998) Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280:747-749.
- Cepeda C, Buchwald NA, Levine MS (1993) Neuromodulatory actions of dopamine in the neostriatum are dependent upon the excitatory amino acid receptor subtypes activated. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90:9576-9580.
- Chang HT, Kita H (1992) Interneurons in the rat striatum: relationships between parvalbumin neurons and cholinergic neurons. *Brain research* 574:307-311.

- Charron S, Koechlin E (2010) Divided representation of concurrent goals in the human frontal lobes. *Science* 328:360-363.
- Chergui K, Akaoka H, Charlety PJ, Saunier CF, Buda M, Chouvet G (1994) Subthalamic nucleus modulates burst firing of nigral dopamine neurones via NMDA receptors. *Neuroreport* 5:1185-1188.
- Chesselet MF, Delfs JM (1996) Basal ganglia and movement disorders: an update. *Trends in neurosciences* 19:417-422.
- Chevalier G, Thierry AM, Shibazaki T, Feger J (1981) Evidence for a GABAergic inhibitory nigrotectal pathway in the rat. *Neuroscience letters* 21:67-70.
- Clark L, Manes F, Antoun N, Sahakian BJ, Robbins TW (2003) The contributions of lesion laterality and lesion volume to decision-making impairment following frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 41:1474-1483.
- Colby CL, Duhamel JR, Goldberg ME (1996) Visual, presaccadic, and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. *Journal of neurophysiology* 76:2841-2852.
- Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P, Jordan N (1994) Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain* 117 (Pt 3):517-529.
- Cromwell HC, Schultz W (2003) Effects of expectations for different reward magnitudes on neuronal activity in primate striatum. *J Neurophysiol* 89:2823-2838.
- Cromwell HC, Hassani OK, Schultz W (2005) Relative reward processing in primate striatum. *Exp Brain Res* 162:520-525.
- Damasio AR (1994) Descartes' error and the future of human life. *Scientific American* 271:144.
- Darbaky Y, Baunez C, Arecchi P, Legallet E, Apicella P (2005) Reward-related neuronal activity in the subthalamic nucleus of the monkey. *Neuroreport* 16:1241-1244.
- Daw ND, Niv Y, Dayan P (2005) Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nature neuroscience* 8:1704-1711.
- Daw ND, O'Doherty JP, Dayan P, Seymour B, Dolan RJ (2006) Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature* 441:876-879.
- DeLong MR (1971) Activity of pallidal neurons during movement. *Journal of neurophysiology* 34:414-427.
- DeLong MR (1972) Activity of basal ganglia neurons during movement. *Brain research* 40:127-135.
- DeLong MR (1990) Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in neurosciences* 13:281-285.
- DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP (1985) Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *Journal of neurophysiology* 53:530-543.
- DeLong MR, Alexander GE, Mitchell SJ, Richardson RT (1986) The contribution of basal ganglia to limb control. *Prog Brain Res* 64:161-174.
- DeLong MR, Georgopoulos AP, Crutcher MD, Mitchell SJ, Richardson RT, Alexander GE (1984) Functional organization of the basal ganglia: contributions of single-cell recording studies. *Ciba Foundation symposium* 107:64-82.
- Deniau JM, Chevalier G (1985) Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. II. The striato-nigral influence on thalamocortical cells of the ventromedial thalamic nucleus. *Brain research* 334:227-233.
- Desban M, Gauchy C, Kemel ML, Besson MJ, Glowinski J (1989) Three-dimensional organization of the striosomal compartment and patchy distribution of striatonigral projections in the matrix of the cat caudate nucleus. *Neuroscience* 29:551-566.
- Dias R, Robbins TW, Roberts AC (1996) Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 380:69-72.

- Dickhaut J, McCabe K, Nagode JC, Rustichini A, Smith K, Pardo JV (2003) The impact of the certainty context on the process of choice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:3536-3541.
- Dimova R, Vuillet J, Seite R (1980) Study of the rat neostriatum using a combined Golgi-electron microscope technique and serial sections. *Neuroscience* 5:1581-1596.
- Dreher JC, Kohn P, Berman KF (2006) Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cereb Cortex* 16:561-573.
- Dugast C, Souliere F, Schmitt P, Casanovas JM, Fattaccini CM, Mocaer E, Lesourd M, Renaud B, Artigas F, Hamon M, Chouvet G (1998) Is the potent 5-HT_{1A} receptor agonist, alnespirone (S-20499), affecting dopaminergic systems in the rat brain? *European journal of pharmacology* 350:171-180.
- Eagle DM, Baunez C (2010) Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 34:50-72.
- Ehringer H, Hornykiewicz O (1960) [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system.]. *Klin Wochenschr* 38:1236-1239.
- Einhorn J, Hogarth RM (1985) Ambiguity and uncertainty in probabilistic inference In: *Psychological Review*, pp 433-461.
- Elias S, Joshua M, Goldberg JA, Heimer G, Arkadir D, Morris G, Bergman H (2007) Statistical properties of pauses of the high-frequency discharge neurons in the external segment of the globus pallidus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:2525-2538.
- Ellsberg D (1961) Risk, Ambiguity, and the Savage Axioms. *Quarterly Journal of Economics* 75 (4) 643-669.
- Eslinger PJ, Damasio AR (1985) Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 35:1731-1741.
- Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, Arroyo M, Robledo P, Robbins TW (1999) Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann N Y Acad Sci* 877:412-438.
- Feger J, Crossman AR (1984) Identification of different subpopulations of neostriatal neurones projecting to globus pallidus or substantia nigra in the monkey: a retrograde fluorescence double-labelling study. *Neuroscience letters* 49:7-12.
- Feger J, Bevan M, Crossman AR (1994) The projections from the parafascicular thalamic nucleus to the subthalamic nucleus and the striatum arise from separate neuronal populations: a comparison with the corticostriatal and corticosubthalamic efferents in a retrograde fluorescent double-labelling study. *Neuroscience* 60:125-132.
- Fenelon G, Francois C, Percheron G, Yelnik J (1990) Topographic distribution of pallidal neurons projecting to the thalamus in macaques. *Brain research* 520:27-35.
- Filion M, Tremblay L (1991) Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain research* 547:142-151.
- Filion M, Tremblay L, Bedard PJ (1988) Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. *Brain research* 444:165-176.
- Fiske ST, Taylor SE (1991) *Social cognition* (2nd edn.). New York: McGraw Hill.
- Flaherty AW, Graybiel AM (1991) Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. Projections from physiologically mapped body-part representations. *Journal of neurophysiology* 66:1249-1263.
- Flaherty AW, Graybiel AM (1993) Two input systems for body representations in the primate striatal matrix: experimental evidence in the squirrel monkey. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 13:1120-1137.
- Flaherty AW, Graybiel AM (1994) Input-output organization of the sensorimotor striatum in the squirrel monkey. *J Neurosci* 14:599-610.

- Frank MJ (2006) Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw* 19:1120-1136.
- Freund TF, Powell JF, Smith AD (1984) Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience* 13:1189-1215.
- Fujimoto K, Kita H (1993) Response characteristics of subthalamic neurons to the stimulation of the sensorimotor cortex in the rat. *Brain research* 609:185-192.
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1989) Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology* 61:331-349.
- Futami T, Takakusaki K, Kitai ST (1995) Glutamatergic and cholinergic inputs from the pedunculo pontine tegmental nucleus to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. *Neuroscience research* 21:331-342.
- Gabriel M, Sparenborg S (1987) Posterior cingulate cortical lesions eliminate learning-related unit activity in the anterior cingulate cortex. *Brain research* 409:151-157.
- Gabriel M, Orona E, Foster K, Lambert RW (1980) Cingulate cortical and anterior thalamic neuronal correlates of reversal learning in rabbits. *Journal of comparative and physiological psychology* 94:1087-1100.
- Gage GJ, Stoetzner CR, Wiltschko AB, Berke JD (2010) Selective activation of striatal fast-spiking interneurons during choice execution. *Neuron* 67:466-479.
- Galarraga E, Hernandez-Lopez S, Reyes A, Miranda I, Bermudez-Rattoni F, Vilchis C, Bargas J (1999) Cholinergic modulation of neostriatal output: a functional antagonism between different types of muscarinic receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19:3629-3638.
- Galvan A, Villalba RM, West SM, Maidment NT, Ackerson LC, Smith Y, Wichmann T (2005) GABAergic modulation of the activity of globus pallidus neurons in primates: in vivo analysis of the functions of GABA receptors and GABA transporters. *Journal of neurophysiology* 94:990-1000.
- Gehring WJ, Willoughby AR (2002) The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science* 295:2279-2282.
- Georgopoulos AP, DeLong MR, Crutcher MD (1983) Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *J Neurosci* 3:1586-1598.
- Gerfen CR (1984) The neostriatal mosaic: compartmentalization of corticostriatal input and striatonigral output systems. *Nature* 311:461-464.
- Gerfen CR (1985) The neostriatal mosaic. I. Compartmental organization of projections from the striatum to the substantia nigra in the rat. *The Journal of comparative neurology* 236:454-476.
- Gerfen CR (1992) The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends in neurosciences* 15:133-139.
- Gerfen CR, Young WS, 3rd (1988) Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: an in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain research* 460:161-167.
- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ, Jr., Sibley DR (1990) D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250:1429-1432.
- Geva N, Mintz A (1997) Decision making on war and peace: The cognitive-rational debate. Boulder: Lynne Rienner Publishers, Inc.
- Glimcher P (2002) Decisions, decisions, decisions: choosing a biological science of choice. *Neuron* 36:323-332.
- Glimcher PW, Rustichini A (2010) Neuroeconomics: The Consilience of Brain and Decision. *Science* 306:447-452.
- Glimcher PW, Dorris MC, Bayer HM (2005) Physiological utility theory and the neuroeconomics of choice. *Games Econ Behav* 52:213-256.

- Gnadt JW, Andersen RA (1988) Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque. *Experimental brain research* 70:216-220.
- Gold JI, Shadlen MN (2002) Banburismus and the brain: decoding the relationship between sensory stimuli, decisions, and reward. *Neuron* 36:299-308.
- Goldman-Rakic PS (1995) Cellular basis of working memory. *Neuron* 14:477-485.
- Goldman PS, Nauta WJ (1977) An intricately patterned prefronto-caudate projection in the rhesus monkey. *The Journal of comparative neurology* 72:369-386.
- Gonon F (1997) Prolonged and extrasynaptic excitatory action of dopamine mediated by D1 receptors in the rat striatum in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17:5972-5978.
- Graveland GA, DiFiglia M (1985) The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain research* 327:307-311.
- Graybiel AM (1990) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in neurosciences* 13:244-254.
- Graybiel AM (2008) Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annual review of neuroscience* 31:359-387.
- Graybiel AM, Ragsdale CW, Jr. (1978) Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 75:5723-5726.
- Graybiel AM, Ragsdale CW, Jr., Yoneoka ES, Elde RP (1981) An immunohistochemical study of enkephalins and other neuropeptides in the striatum of the cat with evidence that the opiate peptides are arranged to form mosaic patterns in register with the striosomal compartments visible by acetylcholinesterase staining. *Neuroscience* 6:377-397.
- Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M (1994) The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 265:1826-1831.
- Groves PM (1983) A theory of the functional organization of the neostriatum and the neostriatal control of voluntary movement. *Brain research* 286:109-132.
- Groves PM, Linder JC, Young SJ (1994) 5-hydroxydopamine-labeled dopaminergic axons: three-dimensional reconstructions of axons, synapses and postsynaptic targets in rat neostriatum. *Neuroscience* 58:593-604.
- Guthrie M, Leblois A, Garenne A, Boraud T (2013) Interaction between cognitive and motor cortico-basal ganglia loops during decision making: a computational study. *Journal of neurophysiology* 109:3025-3040.
- Haber S, McFarland NR (2001) The place of the thalamus in frontal cortical-basal ganglia circuits. *Neuroscientist* 7:315-324.
- Haber SN, Fudge JL, McFarland NR (2000) Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 20:2369-2382.
- Haber SN, Kunishio K, Mizobuchi M, Lynd-Balta E (1995) The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15:4851-4867.
- Handel A, Glimcher PW (1999) Quantitative analysis of substantia nigra pars reticulata activity during a visually guided saccade task. *J Neurophysiol* 82:3458-3475.
- Harnois C, Fillion M (1982) Pallidofugal projections to thalamus and midbrain: a quantitative antidromic activation study in monkeys and cats. *Experimental brain research* 47:277-285.
- Hassani OK, Cromwell HC, Schultz W (2001) Influence of expectation of different rewards on behavior-related neuronal activity in the striatum. *J Neurophysiol* 85:2477-2489.
- Hassani OK, Francois C, Yelnik J, Feger J (1997) Evidence for a dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the rat. *Brain research* 749:88-94.

- Hayes-Roth B, Hayes-Roth F (1979) A cognitive model of planning. *Cognitive Science* 3:275-310.
- Hazrati LN, Parent A, Mitchell S, Haber SN (1990) Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in primates: a PHA-L anterograde tracing study. *Brain research* 533:171-175.
- Hernandez-Lopez S,argas J, Surmeier DJ, Reyes A, Galarraga E (1997) D1 receptor activation enhances evoked discharge in neostriatal medium spiny neurons by modulating an L-type Ca^{2+} conductance. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17:3334-3342.
- Hikosaka O (1989) Role of basal ganglia in saccades. *Rev Neurol (Paris)* 145:580-586.
- Hikosaka O, Wurtz RH (1983) Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. I. Relation of visual and auditory responses to saccades. *Journal of neurophysiology* 49:1230-1253.
- Hikosaka O, Sakamoto M, Usui S (1989a) Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. *J Neurophysiol* 61:780-798.
- Hikosaka O, Sakamoto M, Usui S (1989b) Functional properties of monkey caudate neurons. II. Visual and auditory responses. *J Neurophysiol* 61:799-813.
- Hoch SJ, Kunreuther HC, Gunther RE (2001) Wharton on making decisions. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Hoffman WF, Moore M, Templin R, McFarland B, Hitzemann RJ, Mitchell SH (2006) Neuropsychological function and delay discounting in methamphetamine-dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl)* 188:162-170.
- Hollerman JR, Schultz W (1998) Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci* 1:304-309.
- Houk JC, Adams JL, Barto AG (1995) A model of how the basal ganglia generate and use neural signals that predict reinforcement. In: *Models of Information Processing in the Basal Ganglia* (Houk JC, Davis JL, Beiser DG, eds), pp 215-232. Cambridge MA: The MIT Press.
- Hu XT, Wang RY (1988) Comparison of effects of D-1 and D-2 dopamine receptor agonists on neurons in the rat caudate putamen: an electrophysiological study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 8:4340-4348.
- Hull CD, Bernardi G, Buchwald NA (1970) Intracellular responses of caudate neurons to brain stem stimulation. *Brain Res* 22:163-179.
- Hymas N, Lees A, Bolton D, Epps K, Head D (1991) The neurology of obsessional slowness. *Brain* 114 (Pt 5):2203-2233.
- Ichinohe N, Iwatsuki H, Shoumura K (2001) Intrastriatal targets of projection fibers from the central lateral nucleus of the rat thalamus. *Neuroscience letters* 302:105-108.
- Ito S, Stuphorn V, Brown JW, Schall JD (2003) Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding. *Science* 302:120-122.
- Iyengar (1991) *Is Anyone Responsible?: How Television Frames Political Issues*. Chicago: University Of Chicago Press.
- Izquierdo A, Suda RK, Murray EA (2004) Bilateral orbital prefrontal cortex lesions in rhesus monkeys disrupt choices guided by both reward value and reward contingency. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:7540-7548.
- Joel D, Niv Y, Ruppin E (2002) Actor-critic models of the basal ganglia: new anatomical and computational perspectives. *Neural Netw* 15:535-547.
- Jordan N, Sagar HJ, Cooper JA (1992) Cognitive components of reaction time in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:658-664.
- Joseph JP, Boussaoud D (1985) Role of the cat substantia nigra pars reticulata in eye and head movements. I. Neural activity. *Exp Brain Res* 57:286-296.

- Kasanetz F, Riquelme LA, O'Donnell P, Murer MG (2006) Turning off cortical ensembles stops striatal Up states and elicits phase perturbations in cortical and striatal slow oscillations in rat in vivo. *The Journal of physiology* 577:97-113.
- Kato M, Hikosaka K (1995) Function of the indirect pathway in the basal ganglia oculomotor system: visuo-oculomotor activities of external pallidum neurons. In: Age-related dopamine-deficient disorders (Segawa M, Nomura Y, eds), pp 178-187: Karger.
- Katz D, Allport FH (1931) Student attitudes: A report of the Syracuse University reaction study. Syracuse, New York: Craftsman.
- Kawagoe R, Takikawa Y, Hikosaka O (1998) Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nature neuroscience* 1:411-416.
- Kawagoe R, Takikawa Y, Hikosaka O (2004) Reward-predicting activity of dopamine and caudate neurons--a possible mechanism of motivational control of saccadic eye movement. *J Neurophysiol* 91:1013-1024.
- Kawaguchi Y (1992) Large aspiny cells in the matrix of the rat neostriatum in vitro: physiological identification, relation to the compartments and excitatory postsynaptic currents. *Journal of neurophysiology* 67:1669-1682.
- Kawaguchi Y (1993) Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *J Neurosci* 13:4908-4923.
- Kawaguchi Y, Wilson CJ, Emson PC (1990) Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 10:3421-3438.
- Kawaguchi Y, Aosaki T, Kubota Y (1997) Cholinergic and GABAergic interneurons in the striatum. *Nihon shinkei seishin yakurigaku zasshi = Japanese journal of psychopharmacology* 17:87-90.
- Kawaguchi Y, Wilson CJ, Augood SJ, Emson PC (1995) Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends in neurosciences* 18:527-535.
- Kemp JM, Powell TP (1970) The cortico-striate projection in the monkey. *Brain : a journal of neurology* 93:525-546.
- Kennerley SW, Dahmubed AF, Lara AH, Wallis JD (2009) Neurons in the frontal lobe encode the value of multiple decision variables. *Journal of cognitive neuroscience* 21:1162-1178.
- Khamassi M, Enel P, Dominey PF, Procyk E (2013) Medial prefrontal cortex and the adaptive regulation of reinforcement learning parameters. *Progress in brain research* 202:441-464.
- Kimura M, Rajkowski J, Evarts E (1984) Tonically discharging putamen neurons exhibit set-dependent responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 81:4998-5001.
- Kimura M, Yamada H, Matsumoto N (2003) Tonically active neurons in the striatum encode motivational contexts of action. *Brain Dev* 25 Suppl 1:S20-23.
- Kincaid AE, Zheng T, Wilson CJ (1998) Connectivity and convergence of single corticostriatal axons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18:4722-4731.
- Kita H (1993) GABAergic circuits of the striatum. *Progress in brain research* 99:51-72.
- Kita H, Kitai ST (1988) Glutamate decarboxylase immunoreactive neurons in rat neostriatum: their morphological types and populations. *Brain research* 447:346-352.
- Kiyatkin EA, Rebec GV (1999) Striatal neuronal activity and responsiveness to dopamine and glutamate after selective blockade of D1 and D2 dopamine receptors in freely moving rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19:3594-3609.
- Knight F (1921) Risk, Uncertainty, and Profit. Boston and New York: Houghton Mifflin.

- Kobayashi S, Lauwereyns J, Koizumi M, Sakagami M, Hikosaka O (2002) Influence of reward expectation on visuospatial processing in macaque lateral prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology* 87:1488-1498.
- Koos T, Tepper JM (1999) Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat Neurosci* 2:467-472.
- Koos T, Tepper JM (2002) Dual cholinergic control of fast-spiking interneurons in the neostriatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:529-535.
- Kouneiher F, Charron S, Koechlin E (2009) Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex. *Nature neuroscience* 12:939-945.
- Kubota Y, Inagaki S, Shimada S, Kito S, Eckenstein F, Tohyama M (1987) Neostriatal cholinergic neurons receive direct synaptic inputs from dopaminergic axons. *Brain research* 413:179-184.
- Kunishio K, Haber SN (1994) Primate cingulostriatal projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input. *The Journal of comparative neurology* 350:337-356.
- Laplane D, Levasseur M, Pillon B, Dubois B, Baulac M, Mazoyer B, Tran Dinh S, Sette G, Danze F, Baron JC (1989) Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. *Brain* 112 (Pt 3):699-725.
- Lapper SR, Bolam JP (1992) Input from the frontal cortex and the parafascicular nucleus to cholinergic interneurons in the dorsal striatum of the rat. *Neuroscience* 51:533-545.
- Laquitaine S, Piron C, Abellanas D, Loewenstein Y, Boraud T (2013) Complex population response of dorsal putamen neurons predicts the ability to learn. *PloS one* 8:e80683.
- Lau B, Glimcher PW (2008) Value representations in the primate striatum during matching behavior. *Neuron* 58:451-463.
- Le Moine C, Bloch B (1995) D1 and D2 dopamine receptor gene expression in the rat striatum: sensitive cRNA probes demonstrate prominent segregation of D1 and D2 mRNAs in distinct neuronal populations of the dorsal and ventral striatum. *J Comp Neurol* 355:418-426.
- Leblois A, Boraud T, Meissner W, Bergman H, Hansel D (2006) Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:3567-3583.
- Lee Y, Kim YT, Seo E, Park O, Jeong SH, Kim SH, Lee SJ (2007) Dissociation of emotional decision-making from cognitive decision-making in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*.
- Leon MI, Shadlen MN (1999) Effect of expected reward magnitude on the response of neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the macaque. *Neuron* 24:415-425.
- Lerner JS, Keltner D (2001) Fear, anger, and risk. *Journal of personality and social psychology* 81:146-159.
- Lerner JS, Li Y, Weber EU (2013) The financial costs of sadness. *Psychological science* 24:72-79.
- Lerner JS, Li Y, Valdesolo P, Kassam K (2014) Emotion and Decision Making. *Annual review of psychology*.
- Leszczuk MH, Flaherty CF (2000) Lesions of nucleus accumbens reduce instrumental but not consummatory negative contrast in rats. *Behav Brain Res* 116:61-79.
- Levesque JC, Parent A (2005a) GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20:574-584.
- Levesque M, Parent A (2005b) The striatofugal fiber system in primates: a reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:11888-11893.

- Levine MS, Li Z, Cepeda C, Cromwell HC, Altemus KL (1996a) Neuromodulatory actions of dopamine on synaptically-evoked neostriatal responses in slices. *Synapse* 24:65-78.
- Levine MS, Altemus KL, Cepeda C, Cromwell HC, Crawford C, Ariano MA, Drago J, Sibley DR, Westphal H (1996b) Modulatory actions of dopamine on NMDA receptor-mediated responses are reduced in D1A-deficient mutant mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:5870-5882.
- Levy R, Goldman-Rakic PS (2000) Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Experimental brain research* 133:23-32.
- Levy R, Hazrati LN, Herrero MT, Vila M, Hassani OK, Mouroux M, Ruberg M, Asensi H, Agid Y, Feger J, Obeso JA, Parent A, Hirsch EC (1997) Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and Parkinsonian states. *Neuroscience* 76:335-343.
- Liles SL, Updyke BV (1985) Projection of the digit and wrist area of precentral gyrus to the putamen: relation between topography and physiological properties of neurons in the putamen. *Brain research* 339:245-255.
- Lindvall O, Bjorklund A (1978) Anatomy of the dopaminergic neuron systems in the rat brain. *Advances in biochemical psychopharmacology* 19:1-23.
- Loewenstein G, Hsee CK, Welch N (2001) Risk as feelings. *Psychological Bulletin* 127(2):267-286.
- Mailly P, Charpier S, Menetrey A, Deniau JM (2003) Three-dimensional organization of the recurrent axon collateral network of the substantia nigra pars reticulata neurons in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23:5247-5257.
- Malapani C, Pillon B, Dubois B, Agid Y (1994) Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Neurology* 44:319-326.
- Mallet L et al. (2008) Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *The New England journal of medicine* 359:2121-2134.
- Mallet N, Le Moine C, Charpier S, Gonon F (2005) Feedforward inhibition of projection neurons by fast-spiking GABA interneurons in the rat striatum in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25:3857-3869.
- Manes F, Sahakian B, Clark L, Rogers R, Antoun N, Aitken M, Robbins T (2002) Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain* 125:624-639.
- Matsumura M, Kojima J, Gardiner TW, Hikosaka O (1992) Visual and oculomotor functions of monkey subthalamic nucleus. *J Neurophysiol* 67:1615-1632.
- McClure SM, Berns GS, Montague PR (2003) Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 38:339-346.
- McCoy AN, Crowley JC, Haghighian G, Dean HL, Platt ML (2003) Saccade reward signals in posterior cingulate cortex. *Neuron* 40:1031-1040.
- McDonald AJ (1991) Organization of amygdaloid projections to the prefrontal cortex and associated striatum in the rat. *Neuroscience* 44:1-14.
- Middleton FA, Strick PL (2000) Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 42:183-200.
- Milea D, Lobel E, Lehericy S, Pierrot-Deseilligny C, Berthoz A (2005) Cortical mechanisms of saccade generation from execution to decision. *Ann N Y Acad Sci* 1039:232-238.
- Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience* 24:167-202.
- Mink JW (1996) The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in neurobiology* 50:381-425.

- Mink JW, Thach WT (1991) Basal ganglia motor control. II. Late pallidal timing relative to movement onset and inconsistent pallidal coding of movement parameters. *Journal of neurophysiology* 65:301-329.
- Mink JW, Thach WT (1993) Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr Opin Neurobiol* 3:950-957.
- Mirenowicz J, Schultz W (1996) Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature* 379:449-451.
- Mitchell SJ, Richardson RT, Baker FH, DeLong MR (1987) The primate globus pallidus: neuronal activity related to direction of movement. *Exp Brain Res* 68:491-505.
- Monakow KH, Akert K, Kunzle H (1978) Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Experimental brain research* 33:395-403.
- Montague PR, Berns GS (2002) Neural economics and the biological substrates of valuation. *Neuron* 36:265-284.
- Montague PR, Dayan P, Sejnowski TJ (1996) A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *J Neurosci* 16:1936-1947.
- Moriarty J, Varma AR, Stevens J, Fish M, Trimble MR, Robertson MM (1997) A volumetric MRI study of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 49:410-415.
- Morris G, Arkadir D, Nevet A, Vaadia E, Bergman H (2004) Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron* 43:133-143.
- Mouroux M, Hassani OK, Feger J (1997) Electrophysiological and Fos immunohistochemical evidence for the excitatory nature of the parafascicular projection to the globus pallidus. *Neuroscience* 81:387-397.
- Nadjar A, Brotchie JM, Guigoni C, Li Q, Zhou SB, Wang GJ, Ravenscroft P, Georges F, Crossman AR, Bezard E (2006) Phenotype of striatofugal medium spiny neurons in parkinsonian and dyskinetic nonhuman primates: a call for a reappraisal of the functional organization of the basal ganglia. *J Neurosci* 26:8653-8661.
- Nakamura K, Hikosaka O (2006) Role of dopamine in the primate caudate nucleus in reward modulation of saccades. *J Neurosci* 26:5360-5369.
- Nambu A (2004) A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res* 143:461-466.
- Nambu A, Kaneda K, Tokuno H, Takada M (2002) Organization of corticostriatal motor inputs in monkey putamen. *J Neurophysiol* 88:1830-1842.
- Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, Ikeuchi Y, Hasegawa N (2000) Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 84:289-300.
- Newsome WT, Britten KH, Movshon JA (1989) Neuronal correlates of a perceptual decision. *Nature* 341:52-54.
- Nicola SM, Surmeier J, Malenka RC (2000) Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annual review of neuroscience* 23:185-215.
- Nicola SM, Woodward Hopf F, Hjelmstad GO (2004) Contrast enhancement: a physiological effect of striatal dopamine? *Cell Tissue Res* 318:93-106.
- Nieoullon A, Kerkerian-Le Goff L (1992) Cellular interactions in the striatum involving neuronal systems using "classical" neurotransmitters: possible functional implications. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 7:311-325.
- Niki H, Watanabe M (1979) Prefrontal and cingulate unit activity during timing behavior in the monkey. *Brain Res* 171:213-224.
- O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C (2001) Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature neuroscience* 4:95-102.
- O'Donnell P (2003) Dopamine gating of forebrain neural ensembles. *The European journal of neuroscience* 17:429-435.

- O'Donnell P, Grace AA (1995) Different effects of subchronic clozapine and haloperidol on dye-coupling between neurons in the rat striatal complex. *Neuroscience* 66:763-767.
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, DeLong MR, Olanow CW (2000) Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. *Ann Neurol* 47:S22-32; discussion S32-24.
- Olson CR, Musil SY, Goldberg ME (1996) Single neurons in posterior cingulate cortex of behaving macaque: eye movement signals. *Journal of neurophysiology* 76:3285-3300.
- Owen AM, Iddon JL, Hodges JR, Summers BA, Robbins TW (1997) Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 35:519-532.
- Padoa-Schioppa C, Assad JA (2006) Neurons in the orbitofrontal cortex encode economic value. *Nature* 441:223-226.
- Pagonabarraga J, Garcia-Sanchez C, Llebaria G, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J (2007) Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22:1430-1435.
- Palminteri S, Boraud T, Lafargue G, Dubois B, Pessiglione M (2009) Brain hemispheres selectively track the expected value of contralateral options. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 29:13465-13472.
- Pare D, Hazrati LN, Parent A, Steriade M (1990) Substantia nigra pars reticulata projects to the reticular thalamic nucleus of the cat: a morphological and electrophysiological study. *Brain Res* 535:139-146.
- Parent A, De Bellefeuille L (1983) The pallidointralaminar and pallidonigral projections in primate as studied by retrograde double-labeling method. *Brain research* 278:11-27.
- Parent A, Hazrati LN (1993) Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. *Trends in neurosciences* 16:111-116.
- Parent A, Hazrati LN (1995a) Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain research Brain research reviews* 20:128-154.
- Parent A, Hazrati LN (1995b) Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain research Brain research reviews* 20:91-127.
- Parent A, Cicchetti F (1998) The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord* 13:199-202.
- Pasquereau B, Nadjar A, Arkadir D, Bezard E, Goillandeau M, Bioulac B, Gross CE, Boraud T (2007) Shaping of motor responses by incentive values through the basal ganglia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27:1176-1183.
- Pasupathy A, Miller EK (2005) Different time courses of learning-related activity in the prefrontal cortex and striatum. *Nature* 433:873-876.
- Paulus MP, Feinstein JS, Tapert SF, Liu TT (2004) Trend detection via temporal difference model predicts inferior prefrontal cortex activation during acquisition of advantageous action selection. *NeuroImage* 21:733-743.
- Paxinos G, Huang XF, Toga AW (2000) The rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates. San Diego: Academic Press.
- Payne JW, Bettman JR, Coupey E, Johnson EJ (1992) A Constructive Process View of Decision Making: Multiple Strategies in Judgment and Choice. *Acta Psychologica* 80:107-141.
- Pears A, Parkinson JA, Hopewell L, Everitt BJ, Roberts AC (2003) Lesions of the orbitofrontal but not medial prefrontal cortex disrupt conditioned reinforcement in

- primates. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23:11189-11201.
- Pearson JC, Norris JR, Phelps CH (1985) Subclassification of neurons in the subthalamic nucleus of the lesser bushbaby (*Galago senegalensis*): a quantitative Golgi study using principal components analysis. *The Journal of comparative neurology* 238:323-339.
- Percheron G, Yelnik J, Francois C (1984) A Golgi analysis of the primate globus pallidus. III. Spatial organization of the striato-pallidal complex. *J Comp Neurol* 227:214-227.
- Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD (2006) Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 442:1042-1045.
- Pickens CL, Saddoris MP, Setlow B, Gallagher M, Holland PC, Schoenbaum G (2003) Different roles for orbitofrontal cortex and basolateral amygdala in a reinforcer devaluation task. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23:11078-11084.
- Piedad JC, Rickards HE, Cavanna AE (2012) What patients with gilles de la tourette syndrome should be treated with deep brain stimulation and what is the best target? *Neurosurgery* 71:173-192.
- Pierce RC, Rebec GV (1995) Iontophoresis in the neostriatum of awake, unrestrained rats: differential effects of dopamine, glutamate and ascorbate on motor- and nonmotor-related neurons. *Neuroscience* 67:313-324.
- Platt ML, Glimcher PW (1997) Responses of intraparietal neurons to saccadic targets and visual distractors. *Journal of neurophysiology* 78:1574-1589.
- Platt ML, Glimcher PW (1999) Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature* 400:233-238.
- Plenz D (2003) When inhibition goes incognito: feedback interaction between spiny projection neurons in striatal function. *Trends in neurosciences* 26:436-443.
- Plenz D, Aertsen A (1996) Neural dynamics in cortex-striatum co-cultures--II. Spatiotemporal characteristics of neuronal activity. *Neuroscience* 70:893-924.
- Pochon JB, Levy R, Fossati P, Lehericy S, Poline JB, Pillon B, Le Bihan D, Dubois B (2002) The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99:5669-5674.
- Postle BR, Locascio JJ, Corkin S, Growdon JH (1997) The time course of spatial and object learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 35:1413-1422.
- Preston RJ, Bishop GA, Kitai ST (1980) Medium spiny neuron projection from the rat striatum: an intracellular horseradish peroxidase study. *Brain Res* 183:253-263.
- Procyk E, Goldman-Rakic PS (2006) Modulation of dorsolateral prefrontal delay activity during self-organized behavior. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26:11313-11323.
- Procyk E, Wilson CR, Stoll FM, Faraut MC, Petrides M, Amiez C (2014) Midcingulate Motor Map and Feedback Detection: Converging Data from Humans and Monkeys. *Cereb Cortex*.
- Quintana J, Wong T, Ortiz-Portillo E, Marder SR, Mazziotta JC (2004) Anterior cingulate dysfunction during choice anticipation in schizophrenia. *Psychiatry Res* 132:117-130.
- Ramanathan S, Hanley JJ, Deniau JM, Bolam JP (2002) Synaptic convergence of motor and somatosensory cortical afferents onto GABAergic interneurons in the rat striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:8158-8169.
- Ramnani N, Elliott R, Athwal BS, Passingham RE (2004) Prediction error for free monetary reward in the human prefrontal cortex. *NeuroImage* 23:777-786.

- Retailleau A, Dejean C, Fourneaux B, Leinekugel X, Boraud T (2013) Why am I lost without dopamine? Effects of 6-OHDA lesion on the encoding of reward and decision process in CA3. *Neurobiology of disease* 59:151-164.
- Robertson EM, Tormos JM, Maeda F, Pascual-Leone A (2001) The role of the dorsolateral prefrontal cortex during sequence learning is specific for spatial information. *Cereb Cortex* 11:628-635.
- Robertson MM, Stern JS (1997) Gilles de la Tourette syndrome. *Br J Hosp Med* 58:253-256.
- Robledo P, Feger J (1990) Excitatory influence of rat subthalamic nucleus to substantia nigra pars reticulata and the pallidal complex: electrophysiological data. *Brain Res* 518:47-54.
- Roesch MR, Olson CR (2003) Impact of expected reward on neuronal activity in prefrontal cortex, frontal and supplementary eye fields and premotor cortex. *J Neurophysiol* 90:1766-1789.
- Rogers RD (2003) Neuropsychological investigations of the impulsive personality disorders. *Psychol Med* 33:1335-1340.
- Rogers RD, Everitt BJ, Baldacchino A, Blackshaw AJ, Swainson R, Wynne K, Baker NB, Hunter J, Carthy T, Booker E, London M, Deakin JF, Sahakian BJ, Robbins TW (1999) Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 20:322-339.
- Rolls ET, Baylis LL (1994) Gustatory, olfactory, and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 14:5437-5452.
- Rudebeck PH, Walton ME, Smyth AN, Bannerman DM, Rushworth MF (2006) Separate neural pathways process different decision costs. *Nature neuroscience* 9:1161-1168.
- Rudkin TM, Sadikot AF (1999) Thalamic input to parvalbumin-immunoreactive GABAergic interneurons: organization in normal striatum and effect of neonatal decortication. *Neuroscience* 88:1165-1175.
- Rummery GA, Niranjan M (1994) Technical Report CUED/F-INENG/TR 166.
- Rutledge RB, Dean M, Caplin A, Glimcher PW (2010) Testing the reward prediction error hypothesis with an axiomatic model. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30:13525-13536.
- Rymar VV, Sasseville R, Luk KC, Sadikot AF (2004) Neurogenesis and stereological morphometry of calretinin-immunoreactive GABAergic interneurons of the neostriatum. *J Comp Neurol* 469:325-339.
- Salinas JA, White NM (1998) Contributions of the hippocampus, amygdala, and dorsal striatum to the response elicited by reward reduction. *Behav Neurosci* 112:812-826.
- Samejima K, Doya K (2007) Multiple representations of belief states and action values in corticobasal ganglia loops. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1104:213-228.
- Samejima K, Ueda Y, Doya K, Kimura M (2005) Representation of action-specific reward values in the striatum. *Science* 310:1337-1340.
- Samuelson PA (1938) A note on the pure theory of consumer behavior. *Economia* 1:61-71.
- Sato M, Hikosaka O (2002) Role of primate substantia nigra pars reticulata in reward-oriented saccadic eye movement. *J Neurosci* 22:2363-2373.
- Savage LJ (1954) *The foundations of statistics*. London Chapman & Hall.
- Schkade DA, Kahneman D (1998) Does living in California make people happy? A focusing illusion in judgments of life satisfaction. *Psychological Science* 9:340-346.

- Schultz W, Apicella P, Scarnati E, Ljungberg T (1992) Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 12:4595-4610.
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1985) Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 5:776-794.
- Shadlen MN, Newsome WT (1996) Motion perception: seeing and deciding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93:628-633.
- Shadlen MN, Newsome WT (2001) Neural basis of a perceptual decision in the parietal cortex (area LIP) of the rhesus monkey. *Journal of neurophysiology* 86:1916-1936.
- Shammah-Lagnado SJ, Alheid GF, Heimer L (1996) Efferent connections of the caudal part of the globus pallidus in the rat. *J Comp Neurol* 376:489-507.
- Sharot T, Riccardi AM, Raio CM, Phelps EA (2007) Neural mechanisms mediating optimism bias. *Nature* 450:102-105.
- Shidara M, Richmond BJ (2002) Anterior cingulate: single neuronal signals related to degree of reward expectancy. *Science* 296:1709-1711.
- Sikes RW, Vogt BA (1992) Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex. *Journal of neurophysiology* 68:1720-1732.
- Simon SL, Domier C, Carnell J, Brethen P, Rawson R, Ling W (2000) Cognitive impairment in individuals currently using methamphetamine. *Am J Addict* 9:222-231.
- Smith A (1776) *The Wealth of Nations*. London: Methuen & Co., Ltd.
- Smith Y, Parent A (1988) Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain research* 453:353-356.
- Smith Y, Bolam JP (1989) Neurons of the substantia nigra reticulata receive a dense GABA-containing input from the globus pallidus in the rat. *Brain research* 493:160-167.
- Smith Y, Hazrati LN, Parent A (1990) Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *J Comp Neurol* 294:306-323.
- Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86:353-387.
- Smith Y, Raju DV, Pare JF, Sidibe M (2004) The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends in neurosciences* 27:520-527.
- Smithson M (1989) *Ignorance and Uncertainty: Emerging Paradigms*. New York: Springer-Verlag.
- Soghomonian JJ, Descarries L, Watkins KC (1989) Serotonin innervation in adult rat neostriatum. II. Ultrastructural features: a radioautographic and immunocytochemical study. *Brain research* 481:67-86.
- Somogyi P, Bolam JP, Smith AD (1981) Monosynaptic cortical input and local axon collaterals of identified striatonigral neurons. A light and electron microscopic study using the Golgi-peroxidase transport-degeneration procedure. *The Journal of comparative neurology* 195:567-584.
- Spraker MB, Yu H, Corcos DM, Vaillancourt DE (2007) Role of individual basal ganglia nuclei in force amplitude generation. *Journal of neurophysiology* 98:821-834.
- Stein JG, Welch DA (1997) Rational and psychological approaches to the study of international conflict: Comparative strengths and weaknesses, In N. Geva, & A. Mintz Edition. Boulder: Lynne Rienner Publishers, Inc.
- Stern EA, Jaeger D, Wilson CJ (1998) Membrane potential synchrony of simultaneously recorded striatal spiny neurons in vivo. *Nature* 394:475-478.
- Stuphorn V, Taylor TL, Schall JD (2000a) Performance monitoring by the supplementary eye field. *Nature* 408:857-860.

- Stuphorn V, Bauswein E, Hoffmann KP (2000b) Neurons in the primate superior colliculus coding for arm movements in gaze-related coordinates. *Journal of neurophysiology* 83:1283-1299.
- Stuss DT, Alexander MP (2000) Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research* 63:289-298.
- Suri RE, Schultz W (1998) Learning of sequential movements by neural network model with dopamine-like reinforcement signal. *Exp Brain Res* 121:350-354.
- Suri RE, Schultz W (1999) A neural network model with dopamine-like reinforcement signal that learns a spatial delayed response task. *Neuroscience* 91:871-890.
- Surmeier DJ, Song WJ, Yan Z (1996) Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal medium spiny neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 16:6579-6591.
- Sutherland RJ, Whishaw IQ, Kolb B (1988) Contributions of cingulate cortex to two forms of spatial learning and memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 8:1863-1872.
- Sutton RS (1988) Learning to predict by the method of temporal differences. *Machine Learning* 3:9-44.
- Sutton RS, Barto AG (1998) *Reinforcement learning : an introduction*. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Taylor SF, Welsh RC, Wager TD, Phan KL, Fitzgerald KD, Gehring WJ (2004) A functional neuroimaging study of motivation and executive function. *NeuroImage* 21:1045-1054.
- Tepper JM, Bolam JP (2004) Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons. *Current opinion in neurobiology* 14:685-692.
- Tepper JM, Martin LP, Anderson DR (1995) GABAA receptor-mediated inhibition of rat substantia nigra dopaminergic neurons by pars reticulata projection neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15:3092-3103.
- Tepper JM, Koos T, Wilson CJ (2004) GABAergic microcircuits in the neostriatum. *Trends Neurosci* 27:662-669.
- Tremblay L, Filion M (1989) Responses of pallidal neurons to striatal stimulation in intact waking monkeys. *Brain research* 498:1-16.
- Tsumori T, Yokota S, Ono K, Yasui Y (2002) Synaptic organization of GABAergic projections from the substantia nigra pars reticulata and the reticular thalamic nucleus to the parafascicular thalamic nucleus in the rat. *Brain research* 957:231-241.
- Turner RS, Anderson ME (1997) Pallidal discharge related to the kinematics of reaching movements in two dimensions. *Journal of neurophysiology* 77:1051-1074.
- Tversky A, Kahneman D (1974) Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science* 185:1124-1131.
- Tversky A, Kahneman D (1992) Advances in prospect theory: Cumulative representation of uncertainty. *Journal of Risk and Uncertainty* 5:297-323.
- Vink M, Ramsey NF, Raemaekers M, Kahn RS (2006) Striatal dysfunction in schizophrenia and unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 60:32-39.
- Von Neumann J, Morgenstern O (1947) *Theory of Games and Economic Behavior*. In. Princeton, New Jersey: Princeton University Press.
- Walker SG (1988) The Impact of Personality Structure and Cognitive Processes upon American Foreign Policy Decisions. paper delivered at the Annual Meeting of the American Political Science Association.
- Wallis JD (2007) Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annual review of neuroscience* 30:31-56.
- Wallis JD, Miller EK (2003) Neuronal activity in primate dorsolateral and orbital prefrontal cortex during performance of a reward preference task. *Eur J Neurosci* 18:2069-2081.

- Wang Z, Kai L, Day M, Ronesi J, Yin HH, Ding J, Tkatch T, Lovinger DM, Surmeier DJ (2006) Dopaminergic control of corticostriatal long-term synaptic depression in medium spiny neurons is mediated by cholinergic interneurons. *Neuron* 50:443-452.
- Watanabe M (1990) Prefrontal unit activity during associative learning in the monkey. *Experimental brain research* 80:296-309.
- Watanabe M (1992) Frontal units of the monkey coding the associative significance of visual and auditory stimuli. *Experimental brain research* 89:233-247.
- Watanabe M (1996) Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature* 382:629-632.
- Watanabe M, Hikosaka K, Sakagami M, Shirakawa S (2002) Coding and monitoring of motivational context in the primate prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:2391-2400.
- Watanabe M, Hikosaka K, Sakagami M, Shirakawa S (2005) Functional significance of delay-period activity of primate prefrontal neurons in relation to spatial working memory and reward/omission-of-reward expectancy. *Experimental brain research* 166:263-276.
- Watkins C (1989) Learning from delayed rewards.
- West AR, Grace AA (2002) Opposite influences of endogenous dopamine D1 and D2 receptor activation on activity states and electrophysiological properties of striatal neurons: studies combining in vivo intracellular recordings and reverse microdialysis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:294-304.
- West AR, Floresco SB, Charara A, Rosenkranz JA, Grace AA (2003) Electrophysiological interactions between striatal glutamatergic and dopaminergic systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1003:53-74.
- Wichmann T, Kliebl MA (2004) Neuronal activity in the primate substantia nigra pars reticulata during the performance of simple and memory-guided elbow movements. *Journal of neurophysiology* 91:815-827.
- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR (1994a) The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *Journal of neurophysiology* 72:494-506.
- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR (1994b) The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *Journal of neurophysiology* 72:521-530.
- Wichmann T, Bergman H, Starr PA, Subramanian T, Watts RL, DeLong MR (1999) Comparison of MPTP-induced changes in spontaneous neuronal discharge in the internal pallidal segment and in the substantia nigra pars reticulata in primates. *Experimental brain research* 125:397-409.
- Wilson CJ (1993) The generation of natural firing patterns in neostriatal neurons. *Progress in brain research* 99:277-297.
- Wilson CJ, Groves PM (1980) Fine structure and synaptic connections of the common spiny neuron of the rat neostriatum: a study employing intracellular inject of horseradish peroxidase. *The Journal of comparative neurology* 194:599-615.
- Wilson CJ, Groves PM (1981) Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum. *Brain Res* 220:67-80.
- Wilson CJ, Chang HT, Kitai ST (1983) Origins of post synaptic potentials evoked in spiny neostriatal projection neurons by thalamic stimulation in the rat. *Experimental brain research* 51:217-226.
- Wilson CJ, Chang HT, Kitai ST (1990) Firing patterns and synaptic potentials of identified giant aspiny interneurons in the rat neostriatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 10:508-519.
- Wu Y, Parent A (2000) Striatal interneurons expressing calretinin, parvalbumin or NADPH-diaphorase: a comparative study in the rat, monkey and human. *Brain research* 863:182-191.

- Xu M, Hu XT, Cooper DC, Moratalla R, Graybiel AM, White FJ, Tonegawa S (1994) Elimination of cocaine-induced hyperactivity and dopamine-mediated neurophysiological effects in dopamine D1 receptor mutant mice. *Cell* 79:945-955.
- Yelnik J, Percheron G (1979) Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. *Neuroscience* 4:1717-1743.
- Yelnik J, Percheron G, Francois C (1984) A Golgi analysis of the primate globus pallidus. II. Quantitative morphology and spatial orientation of dendritic arborizations. *J Comp Neurol* 227:200-213.
- Yeterian EH, Pandya DN (1991) Prefrontostriatal connections in relation to cortical architectonic organization in rhesus monkeys. *The Journal of comparative neurology* 312:43-67.
- Yeung N, Sanfey AG (2004) Independent coding of reward magnitude and valence in the human brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:6258-6264.
- Yung KK, Smith AD, Levey AI, Bolam JP (1996) Synaptic connections between spiny neurons of the direct and indirect pathways in the neostriatum of the rat: evidence from dopamine receptor and neuropeptide immunostaining. *The European journal of neuroscience* 8:861-869.
- Yung KK, Bolam JP, Smith AD, Hersch SM, Ciliax BJ, Levey AI (1995) Immunocytochemical localization of D1 and D2 dopamine receptors in the basal ganglia of the rat: light and electron microscopy. *Neuroscience* 65:709-730.
- Zoli M, Torri C, Ferrari R, Jansson A, Zini I, Fuxe K, Agnati LF (1998) The emergence of the volume transmission concept. *Brain research Brain research reviews* 26:136-147.